



TUGAS AKHIR - SS141501

**REGRESI *COX EXTENDED* UNTUK MEMODELKAN
KETAHANAN HIDUP PENDERITA KANKER SERVIKS DI
RSUD DR. SOETOMO SURABAYA**

ARINA NUR AFIFAH
NRP 1312 100 103

Dosen Pembimbing
Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D

Program Studi S1 Statistika
Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam
Institut Teknologi Sepuluh Nopember
Surabaya 2016



FINAL PROJECT - SS141501

**MODELLING OF CERVICAL CANCER SURVIVAL DATA
USING EXTENDED COX REGRESSION AT DR.
SOETOMO HOSPITAL SURABAYA**

**ARINA NUR AFIFAH
NRP 1312 100 103**

**Supervisor
Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D**

**Undergraduate Programme of Statistics
Faculty of Mathematics and Natural Sciences
Institut Teknologi Sepuluh Nopember
Surabaya 2016**

LEMBAR PENGESAHAN

REGRESI *COX EXTENDED* UNTUK MEMODELKAN KETAHANAN HIDUP PENDERITA KANKER SERVIKS DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA

TUGAS AKHIR

**Diajukan Untuk Memenuhi Salah Satu Syarat
Memperoleh Gelar Sarjana Sains
Pada**

**Program Studi S-1 Jurusan statistika
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Institut Teknologi Sepuluh Nopember**

Oleh :

ARINA NUR AFIFAH

NRP. 1312 100 103

**Disetujui oleh Pembimbing Tugas Akhir :
Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D
NIP. 19720923 199803 2 001**



**Mengetahui
Ketua Jurusan Statistika FMIPA-ITS**

Dr. Suhartono

NIP. 19710929 199512 1 001

SURABAYA, JANUARI 2016

REGRESI COX EXTENDED UNTUK MEMODELKAN KETAHANAN HIDUP PENDERITA KANKER SERVIKS DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA

Nama Mahasiswa : Arina Nur Afifah
NRP : 1312 100 103
Jurusan : Statistika FMIPA-ITS
Dosen pembimbing : Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D

ABSTRAK

Kanker serviks adalah salah satu kanker penyebab kematian tertinggi di negara berkembang termasuk Indonesia. Keberhasilan penanganan kanker serviks salah satunya dapat dilihat dari probabilitas ketahanan hidup kanker serviks. Untuk mengidentifikasi probabilitas ketahanan hidup suatu objek, digunakan analisis survival dengan memodelkan faktor-faktor yang diduga berpengaruh terhadap probabilitas ketahanan hidup. Metode yang dapat digunakan pada analisis survival yaitu model Cox proportional hazard yang terbatas pada hazard ratio yang konstan. Tetapi jika hazard ratio tidak konstan maka perlu digunakan metode alternatif yaitu regresi Cox extended. Berdasarkan hasil analisis, probabilitas ketahanan hidup penderita kanker serviks di RSUD dr. Soetomo selama 1 tahun masih di atas 75%. Setelah 5 bulan pertama penderita kanker serviks cenderung mengalami penurunan kondisi. Variabel stadium kategori 4 tidak memenuhi asumsi proportional hazard. Variabel yang signifikan mempengaruhi ketahanan hidup 1 tahun penderita kanker serviks di RSUD dr. Soetomo adalah stadium (4), jenis pengobatan berupa kemoterapi dan transfusi PRC dan adanya komplikasi pada penderita. Hazard Ratio dari variabel stadium (4) berubah-ubah bergantung pada waktu sedangkan variabel jenis pengobatan 4 sebesar 2,222 dan komplikasi sebesar 14,223.

Kata Kunci : Analisis Survival, Hazard Ratio, Kanker Serviks, Regresi Cox Extended.



MODELLING OF CERVICAL CANCER SURVIVAL DATA USING EXTENDED COX REGRESSION AT DR. SOETOMO HOSPITAL SURABAYA

Name of Student : Arina Nur Afifah
ID : 1312 100 103
Department : Statistika FMIPA-ITS
Supervisor : Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D

ABSTRACT

Cervical cancer is one of the highest death causes in developing countries, including Indonesia. One of successfully handling of cervical cancer can be seen from the probability of survival of cervical cancer. To identify the probability of survival of an patient is used survival analysis to modelling the factors which influence the probability of survival. The method can be used in survival analysis is Cox proportional hazard models were limited to a hazard ratio constant. This analysis is used extended cox model because indicated that the stage of disease have not constant hazard ratio.. Based on the analysis, the probability of survival of cervical cancer patients in dr. Soetomo for 1 year is still above 75%. After the 5th months of cervical cancer patients are likely to experience deterioration. The stage of disease categories 4 does not meet the proportional hazards assumption. Variables that significantly affect 1-year survival of cervical cancer patients in dr. Soetomo is the stadium (4), the type of treatment such as chemotherapy and transfusions PRC and complications in patients. Hazard Ratio of variable stage (4) varies depending on the time while the variable type of treatment 4 at 2,222 and complications by 14,223.

Keywords : Cervical Cancer, Extended Cox Regression, Hazard Ratio and Survival Analysis.



KATA PENGANTAR

Puji Syukur kehadiran Tuhan YME yang telah melimpahkan rahmat, taufik serta hidayah-Nya kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan laporan Tugas Akhir yang berjudul **“Regresi Cox Extended untuk Memodelkan Ketahanan Hidup Penderita Kanker Serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya”** ini tepat pada waktunya.

Penulisan laporan Tugas Akhir ini tidak akan berjalan dengan lancar tanpa bantuan dan dukungan beberapa pihak, oleh karena itu pada kesempatan kali ini penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada :

1. Bapak Dr. Suhartono selaku Ketua Jurusan Statistika FMIPA ITS yang telah memberikan banyak fasilitas, sarana dan prasarana sehingga membantu penyelesaian Tugas Akhir ini.
2. Ibu Dra. Lucia Aridinanti, MT selaku Ketua Program Studi S1 Statistika ITS yang telah membantu dan memfasilitasi hingga selesainya Tugas Akhir ini.
3. Ibu Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D selaku dosen pembimbing yang telah banyak meluangkan waktu untuk membimbing dan mengarahkan penulis selama menyusun Tugas Akhir.
4. Bapak Dr. Purhadi, M.Sc dan Ibu Shofi Andari, S.Stat, M.Si selaku dosen penguji yang telah banyak memberikan banyak masukan kepada penulis.
5. Seluruh dosen dan karyawan di lingkungan Jurusan Statistika ITS yang telah memberikan banyak ilmu, pengalaman dan bantuan kepada penulis selama menempuh proses perkuliahan.
6. Bapak, Ibuk, Ela, Fiqna dan nenek tercinta serta keluarga penulis lainnya yang telah memberikan dukungan baik secara moril dan materil kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir dengan baik.

7. Teman-teman *excellent* sigma 23 khususnya teman-teman pejuang PW 113 yang telah memberikan semangat kepada penulis untuk dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.
8. Ghulam Arfi Ghifari sebagai motivator untuk terus bersemangat mengukir mimpi dan meraih masa depan.
9. PHK HIMASTA-ITS 14/15, Laskar sosmas HIMASTA 13/14, Laskar Sosmas HIMASTA 14/15, Sang Saka LKMM TM VII FMIPA ITS, Forum Mahasiswa Tulungagung Surabaya (FORMASTA) yang selalu mendukung dan melengkapi cerita indah penulis selama kuliah.
10. Teman-teman Statistika (Diana, Yurike, Tri, Hestin, Qulsum, Dian, Eno, Emilda, ike), Teman Seperjuangan Kerja Praktek (Titik, Dimas) dan teman-teman dari Tulungagung (Yenny, Winona, Udin, Ainun) serta yang lain yang tak dapat penulis sebutkan satu per satu yang melengkapi cerita indah penulis selama kuliah.
11. Semua teman, relasi, dan berbagai pihak yang tidak bisa penulis sebutkan namanya satu per satu yang telah membantu dalam penulisan laporan ini.

Penulis menyadari bahwa laporan ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, kritik dan saran diharapkan dari semua pihak untuk tahap pengembangan selanjutnya. Besar harapan penulis bahwa informasi sekecil apapun dalam Tugas Akhir ini bermanfaat bagi semua pihak dan dapat menambah wawasan serta pengetahuan.

Surabaya, Januari 2016

Penulis

DAFTAR ISI

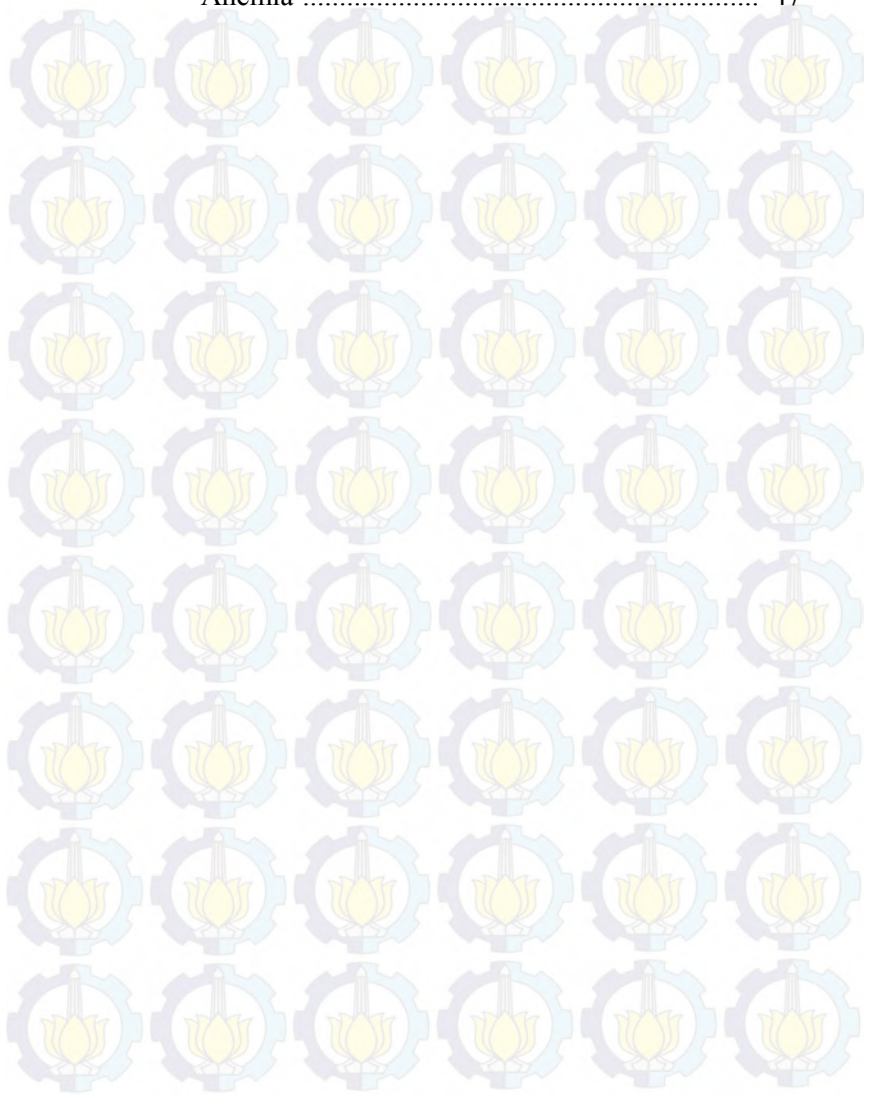
	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	ii
TITLE PAGE.....	iii
LEMBAR PENGESAHAN.....	iv
ABSTRAK.....	v
ABSTRACT	vii
KATA PENGANTAR.....	ix
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat	5
1.5 Batasan Masalah	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Analisis Survival	7
2.2 <i>Survivor Function</i> dan <i>Hazard Function</i>	9
2.3 Kurva <i>Kaplan Meier</i> dan Uji <i>Log Rank</i>	12
2.4 Model <i>Cox Proportional Hazard</i>	14
2.5 Pengujian Asumsi <i>Proportional Hazard</i>	18
2.6 Regresi <i>Cox Extended</i>	20
2.7 Pengujian Signifikansi Parameter	22
2.8 Kanker Serviks	24
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	27
3.1 Sumber Data	27
3.2 Variabel Penelitian	27
3.4 Tahapan Analisis Data.....	29
BAB IV ANALISIS DAN PEMBAHASAN	33
4.1 Kurva <i>Survival Kaplan Meier</i> dan Uji <i>Log Rank</i>	33
4.1.1 Faktor Usia Penderita Kanker Serviks.....	34

4.1.2 Faktor Stadium Kanker Serviks	35
4.1.3 Faktor Jenis Pengobatan	37
4.1.4 Faktor Penyakit Penyerta	39
4.1.5 Faktor Komplikasi	40
4.1.6 Faktor Status Anemia	42
4.2 Pengujian Asumsi <i>Proportional Hazard</i> (PH)	42
4.2.1 Pengujian Asumsi <i>Proportional Hazard</i> Dengan Metode Grafik	43
4.2.2 Pengujian Asumsi <i>Proportional Hazard</i> Dengan Metode <i>Goodness Of Fit</i>	48
4.2.3 Pengujian Asumsi <i>Proportional Hazard</i> Dengan Variabel <i>Time Dependent</i>	49
4.3 Pembentukan Model <i>Cox Extended</i>	50
4.3.1 Model <i>Cox Extended</i> dengan Fungsi Waktu	51
4.3.2 Model <i>Cox Extended</i> dengan Fungsi <i>Heaviside</i>	54
4.4 Pemilihan Model <i>Cox Extended</i> Terbaik	57
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	59
5.1 Kesimpulan	59
5.2 Saran	60
DAFTAR PUSTAKA	61
LAMPIRAN	63
BIODATA PENULIS	95

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Ilustrasi Kasus Data Tersensor Kanan	8
Gambar 2.2 Kurva <i>Survivor Function</i> Secara Teori dan Secara Praktik	10
Gambar 2.3 Ilustrasi Kurva <i>Kaplan Meier</i>	14
Gambar 2.4 Ilustrasi Grafik untuk Asumsi PH	18
Gambar 2.5 Ilustrasi Fungsi <i>Heaviside</i>	22
Gambar 3.1 Tahapan Penelitian	31
Gambar 4.1 Kurva <i>Survival Kaplan Meier</i> Penderita Kanker Serviks.....	33
Gambar 4.2 Kurva <i>Survival Kaplan Meier</i> Berdasarkan Faktor Usia.....	34
Gambar 4.3 Kurva <i>Survival Kaplan Meier</i> Berdasarkan Faktor Stadium.....	35
Gambar 4.4 Kurva <i>Survival Kaplan Meier</i> Berdasarkan Jenis Pengobatan.....	37
Gambar 4.5 Kurva <i>Survival Kaplan Meier</i> Berdasarkan Penyakit Penyerta	39
Gambar 4.6 Kurva <i>Survival Kaplan Meier</i> Berdasarkan Komplikasi.....	40
Gambar 4.7 Kurva <i>Survival Kaplan Meier</i> Berdasarkan Status Anemia	42
Gambar 4.8 Plot $\ln(-\ln\hat{S}(t))$ Penderita Berdasarkan Usia ..	43
Gambar 4.9 Plot $\ln(-\ln\hat{S}(t))$ Penderita Berdasarkan Stadium	44
Gambar 4.10 Plot $\ln(-\ln\hat{S}(t))$ Penderita Berdasarkan Jenis Pengobatan	45
Gambar 4.11 Plot $\ln(-\ln\hat{S}(t))$ Penderita Berdasarkan Penyakit Penyerta	46
Gambar 4.12 Plot $\ln(-\ln\hat{S}(t))$ Penderita Berdasarkan Komplikasi.....	46

Gambar 4.13 Plot $\ln(-\ln\hat{S}(t))$ Penderita Berdasarkan Status
Anemia 47



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Kuantitas Pembentuk <i>Hazard Rate</i>	15
Tabel 2.2 Bentuk Model dan <i>Hazard Ratio</i> dengan Satu Fungsi <i>Heaviside</i>	22
Tabel 2.3 Stadium Klinis Kanker Serviks.....	25
Tabel 3.1 Variabel Dependen Penelitian	28
Tabel 3.2 Variabel Independen Penelitian	28
Tabel 3.3 Struktur Data Penelitian.....	29
Tabel 4.1 Uji <i>Log Rank</i> Faktor Usia	35
Tabel 4.2 Uji <i>Log Rank</i> Faktor Stadium Kanker Serviks	36
Tabel 4.3 Uji <i>Log Rank</i> Faktor Jenis Pengobatan.....	38
Tabel 4.4 Uji <i>Log Rank</i> Faktor Penyakit Penyerta	39
Tabel 4.5 Uji <i>Log Rank</i> Faktor Komplikasi.....	41
Tabel 4.6 Uji <i>Log Rank</i> Faktor Status Anemia	42
Tabel 4.7 Pengujian Asumsi <i>Proportional Hazard</i> dengan <i>Goodness of Fit Test</i>	48
Tabel 4.8 Uji Asumsi <i>Proportional Hazard</i> dengan Variabel <i>Time Dependent</i>	49
Tabel 4.9 Estimasi Parameter Model <i>Cox Extended</i> dengan Fungsi Waktu	51
Tabel 4.10 Estimasi Parameter Model <i>Cox Extended</i> Signifikan dengan Fungsi Waktu	52
Tabel 4.11 <i>Hazard Ratio</i> Penderita Kanker Serviks Stadium 4	53
Tabel 4.12 <i>Hazard Ratio</i> Variabel Signifikan	54
Tabel 4.13 Estimasi Parameter Model <i>Cox Extended</i> dengan Fungsi <i>Heaviside</i>	55
Tabel 4.14 Estimasi Parameter Model <i>Cox Extended</i> Signifikan dengan Fungsi <i>Heaviside</i>	56
Tabel 4.15 <i>Hazard Ratio</i> Model <i>Heaviside</i>	57
Tabel 4.16 Perbandingan Akurasi Model <i>Cox Extended</i>	57



(Halaman ini sengaja dikosongkan)

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Data Waktu <i>Survival</i> Penderita Kanker Serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya Beserta Enam Faktor yang Diduga Mempengaruhinya	63
Lampiran 2. <i>Syntax</i> SAS untuk Membuat Kurva <i>Kaplan Meier</i> dan Uji <i>Log Rank</i>	64
Lampiran 3. <i>Syntax</i> SAS Pengujian Asumsi <i>Proportional Hazard</i> Secara Grafik	66
Lampiran 4. <i>Syntax</i> SAS Pengujian Asumsi <i>Proportional Hazard</i> Menggunakan <i>Goodness of Fit</i>	69
Lampiran 5. <i>Syntax</i> SAS Pengujian Asumsi PH Menggunakan Variabel <i>Time Dependent</i>	70
Lampiran 6. <i>Syntax</i> SAS Regresi <i>Cox Extended</i>	73
Lampiran 7. Output SAS Uji <i>Log Rank</i>	74
Lampiran 8. Output Pengujian Asumsi <i>Proportional Hazard</i> Menggunakan metode GOF	80
Lampiran 9. Output Pengujian Asumsi <i>Proportional Hazard</i> Menggunakan Variabel <i>Time Dependent</i>	81
Lampiran 10. Output Model <i>Cox Extended</i> Menggunakan Fungsi Waktu (Seluruh Variabel)	87
Lampiran 11. Output Model <i>Cox Extended</i> Menggunakan Fungsi <i>Heaviside</i> (Seluruh Variabel)	88
Lampiran 12. Model <i>Cox Extended</i> Variabel Signifikan	89
Lampiran 13. Output Model <i>Cox Extended</i> Berbagai Fungsi Waktu	91



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker serviks adalah salah satu kanker yang paling sering menyebabkan kematian pada wanita. Setiap tahunnya lebih dari 270.000 wanita meninggal dunia dikarenakan kanker serviks, dan lebih dari 85% dari kematian tersebut terjadi di negara berkembang (WHO, 2013). Pada tahun 2011, angka kejadian kanker serviks mencapai 100 penderita per 100.000 penduduk per tahun dengan penyebaran penderita terakumulasi di Jawa dan Bali. Angka ini diperkirakan akan terus meningkat 25% dalam kurun waktu 10 tahun jika tidak ada tindakan pencegahan (Rasjidi, 2012).

Pemerintah Indonesia telah melakukan upaya untuk menurunkan jumlah penderita kanker serviks di Indonesia. Dikeluarkannya kebijakan pengendalian penyakit kanker di Indonesia yaitu keputusan menteri kesehatan Republik Indonesia nomor 1163/Menkes/SK/X/2007 pada tanggal 31 Oktober 2007 tentang kelompok kerja pengendalian penyakit kanker leher rahim dan payudara semakin menguatkan upaya pemerintah Indonesia. Tugas dari kelompok kerja tersebut adalah membantu dan merekomendasikan dalam penyusunan kebijakan nasional pencegahan kanker mulut rahim dan payudara, membantu penyusunan program pelaksanaan teknis pencegahan kanker leher rahim dan kanker payudara, membantu pengembangan model intervensi secara komprehensif di daerah percontohan, membantu penyelenggaraan promosi dan pemberdayaan masyarakat, advokasi, monitoring dan evaluasi, melakukan koordinasi dengan tim-tim terkait, melakukan pertemuan berkala dan menyusun dan menyampaikan laporan pelaksanaan tugas secara berkala kepada menteri kesehatan (Dwipoyono, 2009).

Menurut Inayati (2015), keberhasilan penanganan kanker serviks salah satunya dapat dilihat dari probabilitas ketahanan hidup pasien kanker serviks. Probabilitas ketahanan hidup pasien

kanker serviks dapat diartikan seberapa lama pasien kanker serviks dapat bertahan hidup setelah dinyatakan mengidap kanker serviks (*American Cancer Society*, 2014). Semakin tinggi probabilitas ketahanan hidup kanker serviks di suatu negara, mengindikasikan bahwa negara tersebut telah berhasil mengatasi kejadian kanker serviks. Probabilitas ketahanan hidup pasien lima tahun kanker serviks di Amerika adalah sebesar 87% (*American Cancer Society*, 2014). Namun menurut Departemen Kesehatan RI (2013) di Indonesia, probabilitas penderita kanker serviks dapat bertahan hidup selama lima tahun masih kurang dari 50% sehingga perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui faktor yang berpengaruh terhadap ketahanan hidup kanker serviks agar dapat meningkatkan probabilitas ketahanan hidup kanker serviks di Indonesia.

Menurut *International Agency For Research on Cancer* (2005), terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks yaitu usia, stadium, adanya komplikasi dan penyakit lain serta kelas sosial. Sedangkan menurut *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (2008), jenis pengobatan merupakan faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks. Faktor-faktor yang signifikan mempengaruhi probabilitas ketahanan hidup kanker serviks dapat dilihat melalui kurva *survival* pasien kanker serviks dari kelompok yang berbeda (Kleinbaum & Klein, 2012). Jika terdapat perbedaan antara kurva *survival* dari pasien dengan kelompok yang berbeda, maka terdapat indikasi bahwa kelompok tersebut merupakan faktor yang signifikan mempengaruhi probabilitas ketahanan hidup pasien kanker serviks. Sehingga perlu dilakukan pengujian terhadap perbedaan antara kurva *survival* dua kelompok yang berbeda.

Penelitian terkait faktor-faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup kanker serviks telah dilakukan. Menurut Wijayanti (2014), faktor-faktor yang dapat mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks adalah stadium kanker serviks, anemia dan kelengkapan pengobatan (Sirait, Iwan &

Farid, 1997). Selain itu usia merupakan faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup kanker serviks (Gayatri, 2002). Inayati (2015) menyebutkan komplikasi menjadi faktor yang mempengaruhi waktu *survival* pasien kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya. Sedangkan penelitian dengan metode *cox extended model* sebelumnya telah dilakukan oleh Hidayat (2014) untuk memodelkan selang kelahiran anak pertama. Dewiyanti, Suciptawati & Sumarjaya (2014) melakukan penelitian untuk memodelkan lama waktu mencari pekerjaan di Pulau Bali serta Aini (2011) yang menggunakan *extended cox model* untuk memodelkan lama seseorang penderita gagal ginjal hingga mengalami infeksi.

Dalam statistika terdapat salah satu metode yang digunakan untuk menganalisis ketahanan hidup (*survival*) yaitu analisis *survival*. Metode ini memperhatikan pada waktu hingga terjadinya *event* (Kleinbaum & Klein, 2012). Analisis *survival* merupakan metode bagaimana menyatakan fungsi *survival* jika terdapat variabel prediktor yang berpengaruh terhadap waktu *survival*. Metode yang dapat digunakan untuk menyelesaikan permasalahan tersebut adalah analisis regresi yang memperhatikan pola hubungan antara variabel *respon* dengan variabel *prediktor*. Analisis regresi yang digunakan untuk mengolah data *survival* disebut dengan model *cox proportional hazard* yang menyatakan *hazard rate* suatu individu akan mengalami *event* pada suatu waktu tertentu (Aini, 2011).

Model *cox proportional hazard* merupakan salah satu model regresi semiparametrik yang memiliki asumsi *proportional hazard*. Asumsi tersebut merupakan asumsi dimana nilai *hazard ratio* konstan sepanjang waktu. *Hazard ratio* dapat diartikan sebagai pengaruh yang dapat dilihat berupa perbandingan dari dua objek dengan kondisi yang berbeda (Aini, 2011). Seringkali waktu dapat menyebabkan perubahan pada *hazard ratio*, sehingga diperlukan pengujian terhadap asumsi *proportional hazard*. Apabila asumsi *proportional hazard* tidak terpenuhi, maka diperlukan alternatif metode untuk memodelkan salah satunya

yaitu regresi *cox extended* (model *cox* melibatkan variabel bergantung waktu). Jika variabel prediktor bergantung pada waktu maka diperlukan adanya interaksi antara fungsi waktu dan variabel prediktor tersebut.

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Inayati (2015) tentang ketahanan hidup penderita kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya tahun 2014, diketahui bahwa salah satu variabel yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks yaitu stadium bergantung pada waktu (tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*), sehingga tidak dapat dilakukan analisis *survival* dengan metode *cox proportional hazard* dan diperlukan metode lain seperti regresi *cox extended*. Berdasarkan permasalahan tersebut maka pada penelitian kali ini digunakan metode regresi *cox extended* untuk memodelkan ketahanan hidup penderita kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah yang akan dibahas pada penelitian ini adalah sebagai berikut

1. Bagaimana kurva *survival* pada penderita kanker serviks dan perbedaan kurva tersebut berdasarkan faktor stadium, jenis pengobatan, penyakit penyerta, komplikasi dan status anemia di RSUD dr. Soetomo dengan uji *log rank*?
2. Bagaimana ketahanan hidup penderita kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya dengan menggunakan metode regresi *cox extended*?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas maka tujuan penelitian kali ini adalah sebagai berikut

1. Menggambarkan kurva *survival* pada penderita kanker serviks dan menguji perbedaan kurva tersebut berdasarkan faktor usia, stadium, jenis pengobatan, penyakit penyerta, komplikasi dan status anemia di RSUD dr. Soetomo Surabaya menggunakan uji *log rank*.

2. Menentukan *extended cox model* pada data penderita kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dalam penelitian kali ini adalah sebagai berikut

1. Dapat memberikan masukan kepada rumah sakit terakit faktor-faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup seorang penderita kanker serviks berdasarkan analisis *survival* yang telah dilakukan
2. Memberikan alternatif metode statistika pada data *survival* jika data tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* dengan menggunakan regresi *cox extended*.

1.5 Batasan Masalah

Batasan masalah yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut

1. Data yang digunakan pada penelitian kali ini adalah data rekam medik pasien kanker serviks yang melakukan rawat inap di RSUD dr. Soetomo selama selang waktu satu tahun dengan awal penelitian (*start point*) dimulai pada 1 Januari 2014 dan akhir penelitian (*end point*) pada tanggal 31 Desember 2014.
2. Tipe sensor yang digunakan adalah sensor kanan



BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Analisis Survival

Analisis *survival* adalah salah satu metode dalam statistika dimana variabel yang ingin dilihat adalah waktu hingga terjadinya suatu *event*. Dalam hal ini *event* yang dimaksud adalah kematian, terjangkit penyakit, kambuh dari suatu penyakit, kesembuhan dan kejadian lainnya yang bisa terjadi pada seseorang. Pada analisis *survival* diasumsikan hanya ada satu *event* yang menjadi fokus meskipun sebenarnya bisa saja terjadi lebih dari satu *event* dalam penelitian yang sama (Kleinbaum & Klein, 2012).

Waktu yang menjadi perhatian dalam analisis *survival* disebut waktu *survival* (T) sebab menunjukkan waktu seorang individu dapat *survive* dalam periode pengamatan tertentu. Sedangkan *event* dapat dianggap sebagai suatu kegagalan atau *failure* (d) sebab kejadian yang biasanya diperhatikan adalah mengenai kematian, penyakit dan musibah lain yang dapat menimpa individu. Suatu *event* dilambangkan dengan simbol d untuk mendefinisikan status *event* apakah *failure* atau tersensor. Nilai $d=1$ menunjukkan *failure* dan $d=0$ menunjukkan tersensor. Secara umum tujuan dari analisis *survival* adalah sebagai berikut

- a. Mengestimasi dan menginterpretasikan *survivor function* dan/atau *hazard function* dari data *survival*.
- b. Membandingkan *survivor function* dan/atau *hazard function*.
- c. Mengetahui pengaruh dari variabel prediktor terhadap waktu *survival*.

Dalam analisis *survival* sering ditemui adanya data tersensor. *Censoring* atau data tersensor terjadi apabila peneliti tidak dapat mengetahui waktu *survival* pasti dari individu yang sedang diobservasi (Kleinbaum & Klein, 2012). Secara umum adanya data tersensor dikarenakan tiga hal berikut

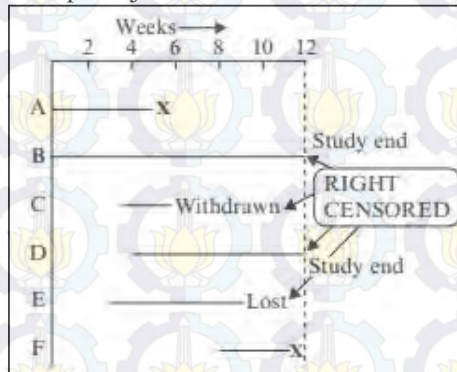
- a. Tidak ada *event* yang terjadi pada individu yang diobservasi hingga penelitian berakhir.

- b. Selama periode observasi seseorang hilang dari pengamatan (*lost to follow up*).
- c. Individu berhenti diobservasi karena meninggal. Namun meninggalnya disebabkan hal lain yang tidak ada kaitannya dengan *event* yang diamati (*withdraws*).

Data tersensor dalam analisis *survival* terbagi menjadi tiga kategori yaitu data tersensor kanan, data tersensor kiri dan data tersensor interval (Kleinbaum & Klein, 2012). Berikut adalah penjelasan untuk masing-masing kategori data tersensor.

- a. Data tersensor kanan (*Right censored*)

Data tersensor kanan adalah data tersensor yang paling sering terjadi dalam analisis *survival*. Data tersensor kanan terjadi apabila tidak diketahui secara pasti waktu *survival* dari individu yang diamati setelah beberapa waktu dilakukan pengamatan. Sehingga pengamatan waktu *survival* terhenti di sebelah kanan periode pengamatan. Secara visual penjelasan mengenai data tersensor kanan dapat dijelaskan melalui ilustrasi sebagai berikut.



Gambar 2.1 Ilustrasi Kasus Data Tersensor Kanan (Kleinbaum & Klein, 2012)

Gambar 2.1 di atas menunjukkan adanya data tersensor kanan saat dilakukan pengamatan terhadap 6 orang individu. Data pada individu B, C, D dan E tersensor kanan disebabkan karena beberapa alasan seperti berakhirnya pengamatan, hilang dan *withdrawn* (Kleinbaum & Klein, 2012).

b. Data tersensor kiri (*Left censored*)

Data tersensor kiri terjadi apabila *event* yang ingin diamati dari individu terjadi saat waktu pengamatan dimulai namun tidak diketahui kapan pastinya terjadi *event* tersebut. Keadaan tersebut membuat nilai waktu *survival* kurang dari atau sama dengan waktu pengamatan.

c. Data tersensor interval (*Interval censored*)

Data tersensor interval terjadi apabila *event* yang ingin diamati dari individu terjadi diantara dua waktu observasi tertentu. Misalnya saja pada pengamatan pertama belum terjadi *event* pada individu dan pada pengamatan berikutnya dengan selang waktu tertentu telah terjadi *event* pada individu tersebut sehingga tidak tau kapan persisnya *event* terjadi.

2.2 *Survivor Function dan Hazard Function*

Dalam analisis *survival* terdapat dua kuantitas dasar yang sering digunakan yaitu *survivor function* yang dilambangkan dengan $S(t)$ dan *hazard function* dilambangkan dengan $h(t)$. *Survivor function* didefinisikan sebagai probabilitas individu dapat bertahan lebih dari waktu tertentu, sedangkan *hazard function* didefinisikan sebagai laju terjadinya *event* setelah individu bertahan hingga waktu tertentu. Secara matematis *survivor function* dapat dinyatakan sebagai berikut

$$S(t) = P(T > t) \quad (2.1)$$

Apabila T adalah variabel random kontinyu maka *survivor function* adalah komplemen dari fungsi distribusi kumulatif, dimana fungsi distribusi kumulatif didefinisikan sebagai probabilitas variabel random T kurang dari atau sama dengan waktu t yang secara matematis dirumuskan $F(t) = P(T \leq t)$ sehingga *survivor function* dapat dinyatakan sebagai berikut

$$S(t) = P(T > t) = 1 - P(T \leq t) = 1 - F(t) \quad (2.2)$$

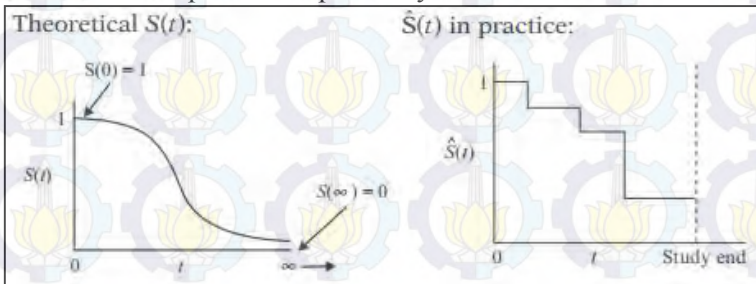
Jika dinyatakan dalam *probability density function* (PDF) *survivor function* dapat dinyatakan sebagai berikut

$$S(t) = P(T > t) = \int_t^{\infty} f(t)dt \quad (2.3)$$

Secara teori nilai *survivor function* bergerak turun dan berada antara *range* 0 hingga tak hingga dan dapat digambarkan dengan *smooth curve*. Karakteristik dari kurva *survivor function* secara teori adalah sebagai berikut.

- Fungsi monoton tidak naik
- Pada saat $t = 0$, $S(t) = S(0) = 1$, menunjukkan saat pengamatan dimulai sehingga belum ada *event* yang terjadi. Probabilitas *survival*nya adalah 1.
- Pada saat $t = \infty$, $S(t) = S(\infty) = 0$, secara teori jika dilakukan pengamatan hingga waktu tak hingga, maka tidak akan ada individu yang dapat bertahan. Probabilitas *survival* adalah 0.

Dalam praktiknya kurva *survivor function* akan membentuk *step function* seperti tangga, sebab periode pengamatan terbatas dan tidak semua individu yang diamati mengalami *event*. Hal tersebut membuat tidak semua *survivor function* sama dengan 0 di akhir periode. Berikut ini adalah grafik *survivor function* baik secara teori maupun dalam praktiknya



Gambar 2.2 Kurva *Survivor Function* Secara Teori dan Praktik (Kleinbaum & Klein, 2012)

Kuantitas dasar kedua yaitu *hazard function*. *Hazard function* didefinisikan sebagai *rate* suatu individu mengalami *event* pada interval waktu t hingga $t + \Delta t$ jika diketahui individu

tersebut masih hidup sam-pai waktu t . Secara matematis *hazard function* dapat dirumuskan sebagai berikut

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} \quad (2.4)$$

Hubungan antara *survivor function* dan *hazard function* dapat menggunakan teori probabilitas bersyarat $P(A|B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)}$ dimana A merupakan *hazard function* dan B merupakan *survivor function*. Hubungan dua kuantitas tersebut dapat dirumuskan sebagai berikut

$$\begin{aligned} h(t) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left\{ \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} \right\} \\ &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left\{ \frac{P(t \leq T < (t + \Delta t) \cap (T \geq t))}{\Delta t P(T \geq t)} \right\} \\ &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left\{ \frac{P(t \leq T < (t + \Delta t))}{\Delta t S(t)} \right\} \\ &= \frac{1}{S(t)} \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left\{ \frac{P(t \leq T < (t + \Delta t))}{\Delta t} \right\} \\ &= \frac{f(t)}{S(t)} \end{aligned}$$

Jika $F(t) = 1 - S(t)$ maka $f(t) = \frac{d(F(t))}{dt} = \frac{d(1-S(t))}{dt}$ sehingga nilai $h(t)$ dapat dinyatakan sebagai berikut

$$\begin{aligned} h(t) &= \frac{\left(\frac{d(1-S(t))}{dt} \right)}{S(t)} \\ &= \frac{\left(\frac{-d(S(t))}{dt} \right)}{S(t)} \\ -h(t)dt &= \frac{1}{S(t)} d(S(t)) \quad (2.5) \end{aligned}$$

Dapat diperoleh hubungan antara $h(t)$ dan $S(t)$ jika kedua ruas fungsi diintegralkan

$$\begin{aligned}
 - \int_0^t h(t) dt &= \int_0^t \frac{1}{S(t)} d(S(t)) \\
 &= \ln S(t) \Big|_0^t \\
 &= \ln S(t) - \ln S(0) = \ln S(t)
 \end{aligned}$$

Hubungan antara *hazard function* dan *survivor function* dapat dirumuskan sebagai berikut.

$$h(t) = -\ln S(t) \quad (2.6)$$

2.3 Kurva Kaplan-Meier dan Uji Log Rank

Dalam analisis *survival*, kurva Kaplan-Meier digunakan untuk menaksir *survivor function* (Kleinbaum & Klein, 2012). Kurva Kaplan-Meier merupakan kurva yang menggambarkan hubungan antara estimasi *survivor function* dengan waktu *survival*. Jika probabilitas dari Kaplan-Meier dinotasikan dengan $\hat{S}(t_{(j)})$ maka persamaan umum Kaplan-Meier adalah sebagai berikut

$$\hat{S}(t_{(j)}) = \hat{S}(t_{(j-1)}) \times \hat{Pr}(T > t_{(j)} | T \geq t_{(j)}) \quad (2.7)$$

$$\hat{S}(t_{(j-1)}) = \prod_{i=1}^{j-1} \hat{Pr}(T > t_{(i)} | T \geq t_{(i)}) \quad (2.8)$$

Sehingga $\hat{S}(t_{(j)})$ dapat dirumuskan sebagai berikut

$$\hat{S}(t_{(j)}) = \prod_{i=1}^j \hat{Pr}(T > t_{(i)} | T \geq t_{(i)}) \quad (2.9)$$

Kurva *survival* Kaplan-Meier dapat diilustrasikan melalui Gambar 2.3 di bawah.

Selain kurva Kaplan-Meier, terdapat pula uji *log rank* yang digunakan untuk membandingkan kurva *survival* dalam kelompok yang berbeda (Kleinbaum & Klein, 2012). Hipotesis yang digunakan pada uji *log rank* untuk dua atau lebih adalah sebagai berikut.

H_0 : tidak ada perbedaan pada kurva *survival* antara kelompok yang berbeda

H_1 : minimal terdapat satu perbedaan pada kurva *survival* antara kelompok yang berbeda

Statistik uji pada uji *log rank* adalah

$$X^2 \approx \sum_{i=1}^G \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} \quad (2.10)$$

dimana nilai *observed value* dikurangi *expected value* ditunjukkan pada Persamaan (2.11) sebagai berikut

$$\begin{aligned} O_i - E_i &= \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^G (m_{ij} - e_{ij}) \text{ dan } e_{ij} \\ &= \left(\frac{n_{ij}}{\sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^G n_{ij}} \right) \left(\sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^G m_{ij} \right) \end{aligned} \quad (2.11)$$

dengan

O_i : nilai observasi individu kelompok ke- i

E_i : nilai ekspektasi individu kelompok ke- i

m_{ij} : jumlah subjek yang gagal dalam kelompok ke- i pada waktu $t_{(j)}$

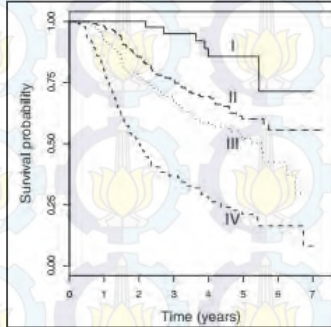
n_{ij} : jumlah subjek yang beresiko gagal seketika pada kelompok ke- i sebelum waktu $t_{(j)}$

e_{ij} : nilai ekspektasi dalam kelompok ke- i pada waktu $t_{(j)}$

G : banyak kelompok

Ilustrasi kurva Kaplan-Meier pada Gambar 2.3 menunjukkan bahwa dalam kurun waktu 7 tahun kurva *survival* individu kelompok I berada di atas kurva *survival* individu kelompok II, III dan IV. Hal tersebut menunjukkan bahwa individu yang tergolong kedalam kelompok I memiliki probabilitas untuk bertahan hidup selama 7 tahun lebih tinggi jika dibandingkan individu kelompok lain. Sebaliknya individu kelompok IV memiliki probabilitas untuk bertahan hidup selama 7 tahun yang

paling rendah jika dibandingkan individu yang tergolong kedalam kelompok yang lainnya.



Gambar 2.3 Ilustrasi Kurva Kaplan-Meier (Kleinbaum & Klein, 2012)

2.4 Model *Cox Proportional Hazard*

Salah satu tujuan dalam analisis *survival* adalah untuk mengetahui hubungan antara waktu hingga terjadinya *event* (*time to failure*) dan variabel prediktor yang dianggap mempengaruhi waktu *survival* (Kleinbaum & Klein, 2012). Metode yang dapat digunakan untuk mengetahui pola hubungan adalah analisis regresi. Model regresi yang dapat digunakan pada data *survival* adalah regresi *Cox proportional hazard* (PH). Model *Cox proportional hazard* ditunjukkan pada Persamaan (2.12)

$$h(t, \mathbf{x}) = h_0(t) \exp \sum_{k=1}^p \beta_k x_k ; \mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_p) \quad (2.12)$$

Model di atas menunjukkan *hazard rate* dari individu pada waktu t dengan variabel-variabel prediktor \mathbf{x} sebanyak p yang sudah diketahui. Model tersebut terdiri atas dua kuantitas yang akan dijelaskan pada Tabel 2.1. Kuantitas $\exp \sum_{k=1}^p \beta_k x_k$ hanya bergantung pada \mathbf{x} . Hal tersebut karena variabel \mathbf{x} tidak bergantung pada waktu. Apabila \mathbf{x} bergantung pada waktu, maka variabel \mathbf{x} disebut variabel *time dependent* sehingga untuk memodelkan *hazard ratio*-nya diperlukan metode seperti regresi *Cox stratified* atau regresi *Cox extended*.

Tabel 2.1 Kuantitas Pembentuk *Hazard Rate*

$h_0(t)$	$\exp \sum_{k=1}^p \beta_k x_k$
<ul style="list-style-type: none"> • Disebut <i>baseline hazard</i> • Mengandung t, namun tidak mengandung x 	<ul style="list-style-type: none"> • Fungsi eksponensial • Mengandung x namun tidak mengandung t • x merupakan variabel yang tidak bergantung waktu (<i>time independent</i>)

Model *Cox PH* ini berbeda dengan model parametrik dimana $h_0(t)$ pada model parametrik mempunyai bentuk yang jelas. Misalnya jika model berdistribusi weibull maka $h_0(t) = \lambda p t^{p-1}$ dengan λ dan p adalah parameter pada distribusi weibull. Pada kenyataannya data yang ada tidak diketahui distribusinya sehingga model *Cox PH* disebut model semiparametrik. Hal ini dikarenakan meskipun *baseline hazard* tidak diketahui bentuk fungsionalnya, *Cox PH* tetap dapat memberikan informasi yang berguna berupa *hazard ratio* (Aini, 2011). *Hazard Ratio* (HR) didefinisikan sebagai *hazard rate* dari suatu individu dibagi *hazard rate* dari individu lain.

Misalkan terdapat individu A dan B maka *hazard ratio*-nya adalah sebagai berikut

$$\begin{aligned}
 \widehat{HR} &= \frac{\widehat{h}_A(t, \mathbf{x}^*)}{\widehat{h}_B(t, \mathbf{x})} = \frac{\widehat{h}_0(t) \exp(\sum_{k=1}^p \widehat{\beta}_k x_k^*)}{\widehat{h}_0(t) \exp(\sum_{k=1}^p \widehat{\beta}_k x_k)} \\
 &= \exp \left(\sum_{k=1}^p \widehat{\beta}_k x_k^* - \sum_{k=1}^p \widehat{\beta}_k x_k \right) \\
 \widehat{HR} &= \exp \left(\sum_{k=1}^p \widehat{\beta}_k (x_k^* - x_k) \right) \quad (2.13)
 \end{aligned}$$

Dimana :

$\mathbf{x}^* = (x_1^*, x_2^*, \dots, x_p^*)$: himpunan variabel prediktor untuk individu A.

$\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_p)$: himpunan variabel prediktor untuk individu B.

Variabel \mathbf{x} dapat menjelaskan *survival experience* dari individu. Apabila nilai *hazard ratio* konstan sepanjang waktu maka dapat dikatakan bahwa variabel prediktor \mathbf{x} memenuhi asumsi *proportional hazard*.

Untuk mendapatkan estimasi parameter dari model *Cox proportional hazard*, dilakukan pemaksimumkan fungsi *partial likelihood* atau biasa disebut dengan *maksimum partial likelihood estimation* (MPLE). Misalkan terdapat n individu dengan r individu mengalami *event*, sehingga $n-r$ merupakan jumlah individu yang tersensor. Diasumsikan hanya terdapat satu individu yang mengalami *event* pada suatu waktu tertentu. Waktu *survival* terurut dari r individu yang mengalami *event* dinotasikan $t_{(1)} < t_{(2)} < \dots < t_{(r)}$ (Collet, 2003). Himpunan dari individu yang mengalami *event* sebelum waktu $t_{(l)}$ dinotasikan sebagai $R(t_{(l)})$. Sehingga fungsi *partial likelihood* dari model *Cox proportional hazard* dapat dirumuskan sebagai Persamaan (2.14).

$$L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{l=1}^r \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_{(l)})}{\sum_{f \in R(t_{(l)})} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_f)} \quad (2.14)$$

$\mathbf{x}_{(l)}$ merupakan vektor variabel dari individu yang gagal pada waktu ke- l dengan waktu t_l . Notasi $R(t_{(l)})$ adalah seluruh individu yang memiliki resiko gagal pada waktu ke- l . Misalkan data terdiri dari n pengamatan waktu *survival* yaitu t_1, t_2, \dots, t_n dan d_j adalah status *event* pada individu ke- j dengan nilai

$$d_j = \begin{cases} 0 & ; \text{individu ke-} j \text{ tersensor} \\ 1 & ; \text{lainnya} \end{cases}$$

Maka Persamaan (2.14) dapat dinyatakan sebagai berikut

$$L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{j=1}^n \left(\frac{\exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_{(j)})}{\sum_{f \in R(t_{(j)})} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_f)} \right)^{d_j} \quad (2.15)$$

Setelah mendapatkan fungsi *partial likelihood*, langkah selanjutnya adalah memaksimumkan turunan pertama fungsi $\ln L(\boldsymbol{\beta})$ dengan menggunakan metode Newton-Rhapson (Collet, 2003). Langkah-langkah melakukan pemaksimuman menggunakan metode Newton-Rhapson adalah sebagai berikut

1. Menentukan nilai estimasi awal parameter
 $\hat{\boldsymbol{\beta}}_0 = [\beta_{00} \ \beta_{10} \ \dots \ \beta_{p0}]$; iterasi pada $s = 0$.
 dimana p adalah banyaknya parameter yang diestimasi.
2. Membentuk vektor *gradient*

$$g^T(\hat{\boldsymbol{\beta}}_{(s)})_p = \left[\frac{\partial \ln L(.)}{\partial \beta_1}, \frac{\partial \ln L(.)}{\partial \beta_2}, \frac{\partial \ln L(.)}{\partial \beta_3}, \dots, \frac{\partial \ln L(.)}{\partial \beta_p} \right]_{\beta = \hat{\boldsymbol{\beta}}_{(s)}}$$
3. Membentuk vektor *hessian* yang elemennya adalah

$$H(\hat{\boldsymbol{\beta}}_{(s)})_{p \times p} = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 \ln L(.)}{\partial \beta_1^2} & \frac{\partial^2 \ln L(.)}{\partial \beta_1 \partial \beta_2} & \dots & \frac{\partial^2 \ln L(.)}{\partial \beta_1 \partial \beta_p} \\ \frac{\partial^2 \ln L(.)}{\partial \beta_2^2} & \dots & \frac{\partial^2 \ln L(.)}{\partial \beta_2 \partial \beta_p} \\ \vdots & & \\ \frac{\partial^2 \ln L(.)}{\partial \beta_p^2} \end{bmatrix}_{\beta = \hat{\boldsymbol{\beta}}_{(s)}}$$
4. Melakukan iterasi mulai dari $s = 0$ pada persamaan

$$\hat{\boldsymbol{\beta}}_{(s+1)} = \hat{\boldsymbol{\beta}}_{(s)} - \mathbf{H}_s^{-1}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_{(s)}) g_s(\hat{\boldsymbol{\beta}}_{(s)})$$
5. Iterasi akan berhenti jika $\|\hat{\boldsymbol{\beta}}_{(s+1)} - \hat{\boldsymbol{\beta}}_{(s)}\| \leq \varepsilon$,
 dimana ε merupakan bilangan yang sangat kecil.

Dalam model *Cox proportional hazard*, terdapat k variabel prediktor x_1, x_2, \dots, x_p dan taksiran koefisien dari variabel tersebut adalah $\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2, \dots, \hat{\beta}_p$. Taksiran *hazard function* individu ke- j adalah sebagai berikut

$$\hat{h}_j(t) = \hat{h}_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_{(j)}) \quad (2.16)$$

Untuk mengestimasi fungsi *baseline* maka digunakan pula metode *maximum likelihood*. *Baseline function* seorang individu dapat ditaksir dengan

$$\hat{h}_0(t) = 1 - \xi_t \quad (2.17)$$

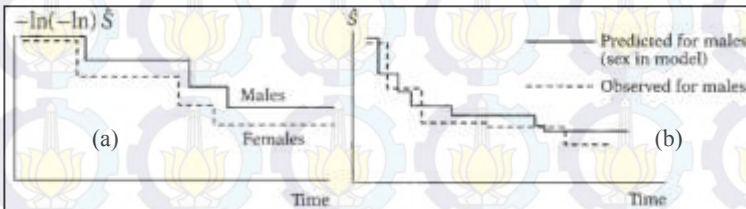
Dimana $\xi_j = \left(1 - \frac{\exp(\beta' x_{(j)})}{\sum_{f \in R(t_{(j)})} \exp(\beta' x_f)} \right)^{\exp(-\beta' x_{(j)})}$

2.5 Pengujian Asumsi *Proportional Hazard*

Asumsi *proportional hazard* merupakan suatu keadaan dimana *hazard ratio* bersifat konstan terhadap waktu (Kleinbaum & Klein, 2012). Terdapat tiga pendekatan yang dapat digunakan untuk menguji apakah asumsi *proportional hazard* terpenuhi

a. Grafik

Terdapat dua jenis grafik yang dapat digunakan dalam pengujian asumsi PH yaitu plot $-\ln(-\ln S(t))$ terhadap waktu *survival* dan plot kurva Kaplan-Meier pengamatan (*observed*) dan prediksi (*expected*) dari model Cox PH. Berikut ini adalah gambar plot $-\ln(-\ln S(t))$ dan plot *observed versus expected* kurva *survival*.



Gambar 2.4 Ilustri Grafik Untuk Asumsi PH (Kleinbaum & Klein, 2012)

Untuk gambar 2.4 (a), asumsi PH terpenuhi apabila garis antar kategori sejajar sedangkan untuk gambar 2.4 (b), asumsi PH terpenuhi apabila kurva *survival* pengamatan (*observed*) dan prediksi (*expected*) berdekatan (hampir berhimpit).

b. Uji *Goodness of Fit*

Pengujian asumsi PH dengan menggunakan pendekatan statistik yaitu uji *goodness of fit* sering digunakan sebab dapat menghasilkan *p-value*. Langkah-langkah pengujian asumsi PH dengan uji *goodness of fit* (GOF) adalah sebagai berikut

1. Menggunakan model Cox PH untuk mendapatkan residual *schoenfeld* untuk setiap variabel prediktor. Residual *schoenfeld* ada pada setiap variabel prediktor pada model dan pada setiap objek yang mengalami *event*.

2. Membuat variabel *rank* waktu *survival* yang telah diurutkan berdasarkan waktu *survival* mulai dari individu yang mengalami *event* pertama kali.
3. Menguji korelasi antara variabel residual *schoenfeld* dan *rank* waktu *survival*.

Residul *schoenfeld* dari variabel prediktor ke- k dari individu yang mengalami *event* pada waktu $t_{(j)}$ dapat dirumuskan sebagai berikut

$$PR_{kj} = x_{kj} - E\langle x_{kj} | R(t_{(j)}) \rangle$$

Dimana

$$E\langle x_{kj} | R(t_{(j)}) \rangle = \frac{\sum_{l \in R(t_{(j)})} x_{kj} \exp(\beta' x_l)}{\sum_{l \in R(t_{(j)})} \exp(\beta' x_l)} \quad (2.18)$$

Keterangan

PR_{kj} : residual *schoenfeld* untuk variabel ke- k individu yang mengalami *event* pada waktu $t_{(j)}$.

x_{kj} : nilai dari variabel prediktor ke- k dari individu yang mengalami *event* pada waktu $t_{(j)}$.

$E\langle x_{kj} | R(t_{(j)}) \rangle$: *conditional expectation* x_{kj} jika diketahui $R_{(j)}$

Pengujian korelasi antara residual *schoenfeld* dengan *rank* waktu *survival* untuk setiap variabel digunakan koefisien korelasi pearson sebagai berikut

$$r_{RT, PR_k} = \frac{\sum_{j=1}^n (PR_{kj} - \overline{PR}_{kj})(RT_j - \overline{RT}_j)}{\sqrt{\sum_{j=1}^n (PR_{kj} - \overline{PR}_{kj})^2} \sqrt{\sum_{j=1}^n (RT_j - \overline{RT}_j)^2}} \quad (2.19)$$

Dengan hipotesis sebagai berikut

$$H_0 : \rho = 0$$

$$H_1 : \rho \neq 0$$

Statistik Uji

$$t_{hit} = \frac{r_{RT, PR_k} \sqrt{n-2}}{\sqrt{1 - r_{RT, PR_k}^2}} \quad (2.20)$$

Tolak H_0 jika $|t_{hit}| > t_{\alpha/2, n-2}$ atau p -value kurang dari α . Yang berarti terdapat korelasi antara residual *schoenfeld* dengan *rank* waktu *survival*.

c. Variabel *Time Dependent*

Uji asumsi *proportional hazard* dengan menggunakan variabel *time dependent* menggunakan model *Cox extended* yang akan dijelaskan lebih lengkap pada subbab regresi *Cox extended*. Penggunaan variabel *time dependent* melibatkan fungsi waktu dengan hipotesis sebagai berikut

$$H_0 : \delta_1 = \delta_2 = \dots = \delta_q = 0$$

$$H_1 : \text{minimal terdapat satu } \delta_m \neq 0; \quad m = 1, 2, 3, \dots, q$$

Dimana δ_m merupakan koefisien regresi dari m variabel prediktor yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*. Statistik Uji yang digunakan menggunakan *likelihood ratio* sebagai berikut

$$LR = -2 \ln L_{PH \text{ model}} - (-2 \ln L_{ext.cox \text{ model}}) \sim X_p^2 \quad (2.21)$$

2.6 Regresi *Cox Extended*

Salah satu metode yang dapat digunakan jika terdapat variabel prediktor yang bergantung pada waktu sehingga asumsi *proportional hazard* tidak dipenuhi adalah menggunakan regresi *Cox extended*. Variabel yang bergantung terhadap waktu didefinisikan sebagai variabel yang nilainya bisa berubah setiap saat bergantung kepada waktu (Kleinbaum & Klein, 2012). Dalam *extended Cox model* Variabel prediktor yang bergantung terhadap waktu harus diinteraksikan dengan fungsi waktu $g(t)$. Fungsi waktu yang digunakan bisa menggunakan t , $\ln t$ dan fungsi lain yang mengandung t . Pemilihan fungsi waktu yang digunakan dapat berdasarkan p -value yang dihasilkan dari variabel yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* yang diinteraksikan dengan fungsi waktu. Fungsi waktu yang digunakan adalah menghasilkan p -value terkecil

Jika terdapat q variabel prediktor yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*, maka sebanyak q variabel tersebut harus diinterkasikan dengan fungsi waktu $g(t)$ maka bentuk *extended Cox model*-nya adalah sebagai berikut

$$h(t, \mathbf{x}(t)) = h_0(t) \exp \left[\sum_{k=1}^p \beta_k x_k + \sum_{m=1}^q \delta_m x_m g_m(t) \right] \quad (2.22)$$

Hazard ratio pada *Cox extended model* tidak memerlukan terpenuhinya asumsi *proportional hazard*. Rumus untuk *hazard ratio* adalah sebagai berikut

$$\begin{aligned} \widehat{HR}(t) &= \frac{\hat{h}(t, \mathbf{x}^*(t))}{\hat{h}(t, \mathbf{x}(t))} \\ &= \exp \left[\sum_{k=1}^p \hat{\beta}_k [x_k^* - x_k] + \sum_{m=1}^q \delta_m [x_m^*(t) - x_m(t)] \right] \end{aligned} \quad (2.23)$$

Seperti halnya pendugaan parameter model *Cox proportional hazard*, pendugaan parameter pada *extended Cox model* menggunakan *maximum partial likelihood estimation* (Collet, 2003). Persamaan yang digunakan adalah sebagai berikut

$$\ln L(\boldsymbol{\beta}) = \sum_{j=1}^n d_j \left\{ \boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_j(t_j) - \ln \sum_{f \in R(t_{(j)})} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_f(t_j)) \right\} \quad (2.24)$$

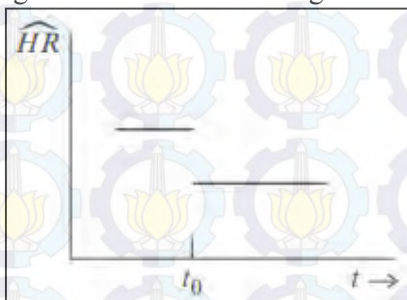
Selanjutnya persamaan di atas dimaksimumkan dengan menggunakan metode *newton raphson* untuk mendapatkan pendugaan parameter *extended Cox model*. Nilai *hazard function* untuk *extended Cox model* dapat diestimasi dengan menggunakan Persamaan (2.25)

$$\hat{h}_0(t) = -\ln \hat{s}_0(t) = \sum_{j=1}^n \frac{d_j}{\sum_{f \in R(t_{(j)})} \exp\{\hat{\boldsymbol{\beta}}' \mathbf{x}_f(t)\}} \quad (2.25)$$

Dimana $j = 1, 2, \dots, n$ merupakan individu yang diamati dan $\mathbf{x}_f(t)$ adalah vektor yang berisi variabel prediktor pada individu ke- j pada waktu t_j .

Dalam *extended Cox model* dikenal juga istilah fungsi *heaviside*. Fungsi *heaviside* atau fungsi tangga digunakan jika *hazard ratio*-nya berubah pada waktu tertentu atau bernilai konstan pada interval tertentu tapi berbeda antar selang waktu (Aini, 2011). Fungsi *heaviside* digunakan untuk mengakomodir perbedaan *hazard ratio* pada interval waktu yang berbeda,

namun di tiap interval waktu *hazard ratio*-nya bernilai sama. Ilustrasi dari fungsi *heaviside* adalah sebagai berikut



Gambar 2.5 Ilustrasi Fungsi *Heaviside* (Kleinbaum & Klein, 2012)

Extended Cox model dengan satu fungsi *heaviside* memiliki model sebagai berikut

$$h(t, x(t)) = h_0(t) \exp \left[\sum_{k=1}^p \beta_k x_k + \sum_{m=1}^q \delta_m x_m g_m(t) \right] \quad (2.26)$$

Dengan fungsi *heaviside*-nya adalah sebagai berikut

$$g_m(t) = \begin{cases} 1 & ; t \geq t_0 \\ 0 & ; t < t_0 \end{cases}$$

Apabila $t \geq t_0$ maka $g_m(t) = 1$ sehingga $x_m \times g_m(t) = x_m$ namun jika $t < t_0$ maka $g_m(t) = 0$ sehingga $x_m \times g_m(t) = 0$ sehingga untuk kedua interval tersebut memiliki model dan *hazard ratio* sebagai berikut

Tabel 2.2 Bentuk Model dan *Hazard Ratio* dengan Satu Fungsi *Heaviside*

Interval	Model	<i>Hazard Ratio</i>
$t \geq t_0$	$h(t, x(t)) = h_0(t) \exp \left[\sum_{k=1}^p \beta_k x_k + \sum_{m=1}^q \delta_m x_m g_m(t) \right]$	$\widehat{HR} = \exp[\beta + \delta]$
$t < t_0$	$h(t, x(t)) = h_0(t) \exp \left[\sum_{k=1}^p \beta_k x_k \right]$	$\widehat{HR} = \exp[\beta]$

2.7 Pengujian Signifikansi Parameter

Pengujian signifikansi parameter digunakan untuk mengetahui apakah variabel yang terdapat dalam model signifikan membentuk model. Pengujian signifikansi parameter

dilakukan setelah mendapatkan model (Lee, 1977). Pengujian signifikansi parameter terdiri atas uji serentak dan uji parsial (Lee, 1997).

a. Uji Serentak

Uji signifikansi parameter secara serentak memiliki hipotesis sebagai berikut

$$H_0 : \beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_p = 0$$

$$H_1 : \text{minimal terdapat satu } \beta_k \neq 0, k = 1, 2, \dots, p$$

Statistik uji yang digunakan adalah uji *likelihood ratio*

$$G^2 = -2 \ln \Lambda \sim \chi^2_p \quad (2.27)$$

Dimana $\Lambda = \frac{L(\hat{\omega})}{L(\hat{\Omega})}$, tolak H_0 jika $G^2_{hit} > \chi^2_{\alpha, p}$

dengan

$$L(\hat{\Omega}) = \prod_{j=1}^n \left(\frac{\exp(\beta' x_{(j)})}{\sum_{f \in R(t_{(j)})} \exp(\beta' x_f)} \right)^{d_j} \quad (2.28)$$

$$L(\hat{\omega}) = \prod_{j=1}^n \frac{n_j - m_j}{n_j} \quad (2.29)$$

Keterangan

$L(\hat{\omega})$: nilai *likelihood* untuk model tanpa variabel prediktor

$L(\hat{\Omega})$: nilai *likelihood* untuk model dengan variabel prediktor

n_j : jumlah subjek yang beresiko gagal sebelum waktu $t_{(j)}$

d_j : status *event* pada individu ke j

m_j : jumlah *event* pada waktu $t_{(j)}$

b. Uji Parsial

Secara parsial, hipotesis uji signifikansi parameter adalah

Hipotesis

$$H_0 : \beta_k = 0$$

$$H_1 : \beta_k \neq 0$$

Statistik uji yang digunakan adalah

$$W^2 = \frac{(\hat{\beta}_k)^2}{(SE(\hat{\beta}_k))^2} \sim \chi^2_{\alpha,1} \quad (2.30)$$

dimana $SE(\hat{\beta}_k)$ didapatkan dari akar matriks informasi Fisher's yang dirumuskan sebagai berikut

$$\begin{aligned} I(\hat{\beta}_k) &= H^{-1}(\hat{\beta}_k) \\ \widehat{var}(\hat{\beta}_k) &= -I(\hat{\beta}_k) \\ SE(\hat{\beta}_k) &= \sqrt{\widehat{var}(\hat{\beta}_k)} \end{aligned} \quad (2.31)$$

Tolak H_0 jika $W^2_{hit} > \chi^2_{\alpha,1}$

2.8 Kanker Serviks

Kanker serviks atau disebut juga kanker leher rahim merupakan kanker yang tumbuh di dalam leher rahim (serviks). Serviks merupakan daerah yang terdapat pada organ reproduksi wanita, yang merupakan pintu masuk kearah rahim (uterus) dengan vagina (Marjikoen, 2007). Kanker serviks adalah kanker nomor tiga yang umum terjadi pada sistem reproduksi wanita setelah kanker ovarium dan endometrium. Menurut departemen kesehatan RI (2009), usia manusia dapat digolongkan menjadi beberapa kategori usia meliputi masa balita, anak-anak, remaja, dewasa dan lansia. Untuk kategori masa dewasa dimulai dari usia 26 hingga 45 tahun dan di atas usia 45 tahun digolongkan kedalam kategori masa Lansia. Kanker leher rahim sering terjadi pada wanita lansia yang berusia antara 45-50 tahun dengan puncaknya pada usia dewasa 35-39 tahun dan 60-64 tahun, dengan usia rata-rata 52 tahun (Nurwijaya, 2010).

Menurut *American Cancer Society* terdapat beberapa faktor yang dapat meningkatkan resiko menderita kanker serviks yaitu infeksi HPV (*Human papilloma virus*) yang dapat ditularkan melalui hubungan seksual. Selain itu terdapat faktor lain meliputi aktivitas seks dini (sebelum usia 18 tahun), multi partner, hubungan seks dengan laki-laki yang belum disunat, penderita HIV/AIDS atau GO, memiliki riwayat keluarga penderita kanker

sर्वक्स, merokok, status sosial ekonomi rendah, ras, diet tak sehat, sering hamil, dll (Nurwijaya, 2010).

Seperti kanker pada umumnya, kanker सर्वक्स juga memiliki stadium. Menurut Nurwijaya (2010) stadium klinis karsinoma सर्वक्स ditunjukkan pada Tabel 2.3

Tabel 2.3 Stadium Klinis Kanker सर्वक्स

Stadium	Karakteristik
Karsinoma Pre Invasif	
0	Karsinoma insitu, karsinoma <i>intra-epithelia</i> (selaput basal utuh)
Karsinoma Invasif	
I	Karsinoma terbatas pada सर्वक्स
IA	Karsinoma mikroiinvasif dini, diagnosa dengan mikroskopis
IB	Invasif stoma minimal
IA2	Lesi secara mikroskopik dapat diukur, dalamnya kurang dari 7 mm
IB2	Lesi lebih dari IA2
II	Karsinoma keluar dari सर्वक्स, mengenai vagina tetapi 1/3 distal masih bebas atau infiltrasi ke parametrium tetapi belum mencapai dinding panggul
IIA	Mengenai vagina parametrium masih bebas
IIB	Parametrium sudah terkena
III	Karsinoma mengenai dinding panggul, 1/3 distal vagina
IIIA	Belum mengenai dinding panggul
IIIB	Mencapai dinding panggul atau hidronefrosis atau ginjal non fungsi
IV	Sudah meluas ke luar panggul (<i>true pelvis</i>)
IVA	Menyebar ke organ sekitar (buli-buli, rektum)
IVB	Menyebar ke organ jauh

Pencegahan terhadap kanker सर्वक्स juga dapat dilakukan. Terdapat dua macam pencegahan yang bisa dilakukan yaitu pencegahan primer dan pencegahan sekunder. Pencegahan primer dapat dilakukan dengan menghindari faktor-faktor yang dapat menyebabkan infeksi HPV dan melakukan vaksinasi HPV (Suwiyoga, 2010). Sedangkan pencegahan sekunder dapat dilakukan dengan cara skrining baik dengan menggunakan IVA

(Inspeksi visual asam asetat) ataupun dengan *pap smear test* (Datta, 2010).

Upaya pengobatan kanker serviks juga bisa dilakukan. Kemungkinan keberhasilan terapi kanker serviks stadium I adalah 85%, stadium II 60%, stadium III 40% . Pengobatan kanker serviks tergantung stadium penyakit. Pada stadium IB-IIA dapat dilakukan pembedahan, radiasi (penyinaran) dan juga kemoterapi. Bentuk pembedahan dapat berupa bedah laser, total histerektomi, radikal histerektomi dan lainnya.

Menurut *International Agency For Research on Cancer* (2005), terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks yaitu usia, stadium, adanya komplikasi dan penyakit lain serta kelas sosial. Sedangkan menurut *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (2008), jenis pengobatan merupakan faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks.

Penelitian sebelumnya terkait analisis *survival* penderita kanker serviks pernah dilakukan oleh Sirait, Iwan dan Farid (1997) yang meneliti tentang probabilitas ketahanan hidup penderita kanker serviks di rumah sakit Cipto Mangun Kusumo dan menghasilkan kesimpulan bahwa stadium, status anemia dan kelengkapan pengobatan adalah faktor yang signifikan mempengaruhi probabilitas ketahanan hidup penderita kanker serviks di rumah sakit tersebut. Sedangkan pada tahun 2002, Gayatri melakukan penelitian di rumah sakit Cipto Mangun Kusumo dan RSK Dharmas dan menyimpulkan bahwa probabilitas ketahanan hidup penderita kanker serviks dipengaruhi oleh usia penderita. Pada tahun 2015 inayati menyimpulkan bahwa komplikasi penyakit adalah faktor yang signifikan mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya.

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Sumber Data

Data yang digunakan pada penelitian ini merupakan data sekunder yang didapatkan dari data rekam medis penderita kanker serviks yang menjalani rawat inap di RSUD dr. Soetomo Surabaya sepanjang tahun 2014. Data ini diperoleh dari penelitian yang sebelumnya dilakukan oleh Inayati dengan beberapa penambahan data. Data tersebut merupakan data dari 817 pasien kanker serviks yang menjalani rawat inap di RSUD dr. Soetomo Surabaya antara selang waktu 1 Januari 2014 hingga 31 Desember 2014.

3.2 Variabel Penelitian

Variabel penelitian yang digunakan dalam penelitian ini terdiri atas variabel dependen dan variabel independen. Variabel dependen yang digunakan terdiri atas *survival time* (T) dan status tersensor pasien yang menunjukkan apakah terjadi *failure* atau *events* pada saat penelitian berlangsung (d). Skema *survival* pada penelitian kali ini adalah sebagai berikut

- a. *Event* yang diteliti pada penelitian ini adalah kondisi pada saat pasien kanker serviks dinyatakan meninggal selama menjalani rawat inap di RSUD dr. Soetomo Surabaya.
- b. Skala pengukuran penelitian ini adalah dalam satuan hari.
- c. Tipe sensor kanan dalam penelitian ini adalah kondisi saat pasien tidak dinyatakan meninggal hingga penelitian berakhir yaitu hingga tanggal 31 Desember 2014 atau selama periode penelitian pasien berhenti atau pindah pengobatan atau pasien kanker serviks meninggal dikarenakan penyebab lain selain kanker serviks.

Variabel dependen yang digunakan pada penelitian ini dapat dijelaskan melalui Tabel 3.1 sebagai berikut

Tabel 3.1 Variabel Dependen Penelitian

Variabel	Nama Variabel	Deskripsi	Skala
T	Waktu Survival	Waktu pasien kanker serviks menjalani perawatan hingga dinyatakan meninggal atau berhenti / pindah saat penelitian berlangsung	Rasio
d	Status Penderita	1 : Pasien kanker serviks meninggal 0 : Pasien kanker serviks tidak meninggal, atau pindah pengobatan atau meninggal karena penyebab lain	Nominal

Variabel independen yang digunakan merupakan enam faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup seorang penderita kanker serviks sebagai berikut.

Tabel 3.2 Variabel Independen Penelitian

Variabel	Nama Variabel	Deskripsi	Skala
X_1	Usia	Usia dari pasien	Rasio
X_2	Stadium	0 : Stadium 0 1 : Stadium I (IA dan IB) 2 : Stadium II (IIA dan IIB) 3 : Stadium III (IIIA dan IIIB) 4 : Stadium IV (IVA dan IVB)	Ordinal
X_3	Jenis Pengobatan	1 : Kemoterapi 2 : Transfusi PRC 3 : Operasi 4 : Kemoterapi + transfusi PRC	Nominal
X_4	Penyakit penyerta	0 : Tidak (Sebagai penyakit utama) 1 : Ya (sebagai penyakit penyerta)	Nominal
X_5	Komplikasi	0 : Tidak ada komplikasi 1 : Ada komplikasi	Nominal
X_6	Status Anemia	0 : Tidak menderita anemia 1 : Menderita anemia	Nominal

Struktur data yang digunakan dalam penelitian kali ini ditunjukkan pada Tabel 3.3.

Tabel 3.3 Struktur Data Penelitian

Pasien	T	d	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6
1	T_1	d_1	X_{11}	X_{12}	X_{13}	X_{14}	X_{15}	X_{16}
2	T_2	d_2	X_{21}	X_{22}	X_{23}	X_{24}	X_{25}	X_{26}
3	T_3	d_3	X_{31}	X_{32}	X_{33}	X_{34}	X_{35}	X_{36}
\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots
j	T_j	d_j	X_{j1}	X_{j2}	X_{j3}	X_{j4}	X_{j5}	X_{j6}
\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots
817	T_{817}	d_{817}	X_{8171}	X_{8172}	X_{8173}	X_{8174}	X_{8175}	X_{8176}

Keterangan:

- j = 1, 2, 3, ..., 817
- T_j = Waktu *survival* untuk pasien ke- j
- d_j = status pasien ke- j
- X_{j1} = usia pasien ke- j
- X_{j2} = stadium pasien ke- j
- X_{j3} = jenis pengobatan pasien ke- j
- X_{j4} = penyakit peserta pasien ke- j
- X_{j5} = komplikasi pada pasien ke- j
- X_{j6} = status anemia pada pasien ke- j

3.3 Tahapan Analisis Data

Berikut ini adalah tahapan yang dilakukan dalam analisis data pada penelitian kali ini:

1. Mendapatkan kurva *survival* penderita kanker serviks .
Kurva *survival* penderita kanker serviks dapat dilihat berdasarkan faktor-faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup kanker serviks meliputi usia, stadium, jenis pengobatan, penyakit penyerta, komplikasi dan status anemia menggunakan kurva Kaplan-Meier.
2. Menguji perbedaan kurva *survival* penderita kanker serviks
Pengujian perbedaan kurva *survival* menggunakan uji *log rank* bertujuan untuk mengetahui perbedaan kurva *survival* penderita kanker serviks dari kelompok yang berbeda berdasarkan

faktor usia, stadium, jenis pengobatan, penyakit penyerta, komplikasi dan status anemia. Misalnya saja untuk faktor usia, maka pengujian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kurva *survival* antara penderita kanker serviks yang berusia dewasa dan penderita kanker serviks yang berusia lansia.

3. Memeriksa asumsi *proportional hazard*

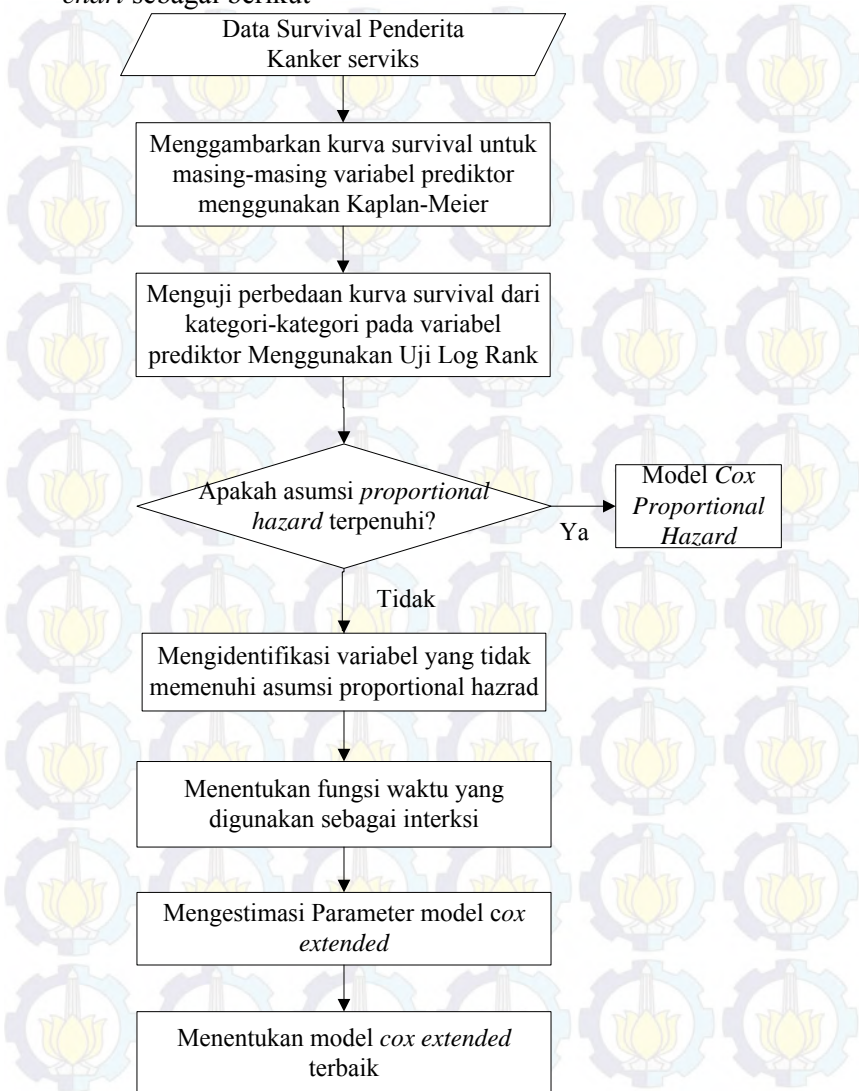
Pemeriksaan asumsi *proportional hazard* digunakan untuk mengetahui apakah terdapat faktor pengaruh ketahanan hidup penderita kanker serviks yang memiliki *hazard rate* yang berubah bergantung waktu. Pengujian ini menggunakan tiga pendekatan yaitu grafik, *goodness of fit* dan variabel *dependent time*.

4. Memodelkan ketahanan hidup penderita kanker serviks

Ketahanan hidup penderita kanker serviks dapat dimodelkan menggunakan regresi *Cox extended* dengan tahapan sebagai berikut

- a. Mengidentifikasi variabel prediktor yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*. Variabel tersebut dimasukkan kedalam model *Cox extended* untuk menentukan *hazard ratio* dari variabel tersebut.
- b. Menentukan fungsi waktu atau fungsi *heaviside* yang akan digunakan sebagai interaksi waktu dalam membentuk *Cox extended model* ketahanan hidup penderita kanker serviks.
- c. Menentukan variabel mana yang signifikan mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya berdasarkan estimasi parameter dan pengujian model.
- d. Menghitung *hazard ratio* dari setiap variabel prediktor yang signifikan mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks.
- e. Menentukan model terbaik untuk memodelkan ketahanan hidup penderita kanker serviks dengan kriteria AIC terkecil.

Tahapan analisis data di atas dapat dijelaskan melalui *flow chart* sebagai berikut



Gambar 3.1 Tahapan Penelitian



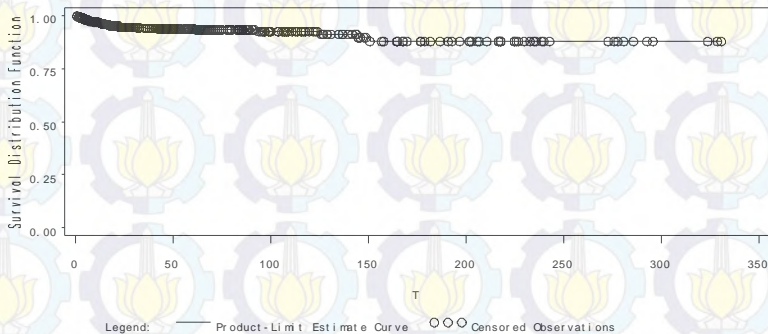
(Halaman ini sengaja dikosongkan)

BAB IV ANALISIS DAN PEMBAHASAN

4.1 Kurva *Survival* Kaplan-Meier dan Uji *Log Rank*

Kurva *survival* Kaplan-Meier digunakan untuk menggambarkan probabilitas penderita kanker serviks dapat bertahan hidup hingga 1 tahun berdasarkan enam faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks yang terlampir pada Lampiran 1. Keenam faktor tersebut meliputi usia, stadium, jenis pengobatan, penyakit penyerta, komplikasi dan status anemia. Sedangkan uji *log rank* digunakan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan antara kurva *survival* dari kelompok faktor yang berbeda.

Kurva probabilitas ketahanan hidup 1 tahun penderita kanker serviks ditunjukkan pada Gambar 4.1 sebagai berikut



Gambar 4.1 Kurva *Survival* Kaplan-Meier Penderita Kanker Serviks

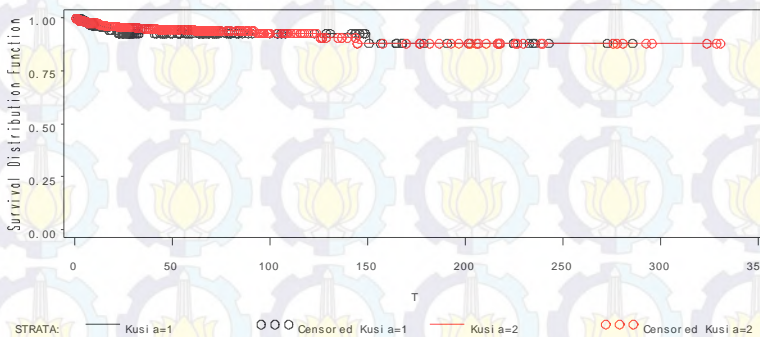
Gambar 4.1 menunjukkan bahwa probabilitas ketahanan hidup penderita kanker serviks menurun lambat hingga hari ke 150, dan kemudian konstan dengan probabilitas di atas 0,75 hingga penelitian berakhir. Artinya berdasarkan faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup kanker serviks, selama lima bulan pertama penderita kanker serviks cenderung stabil, namun setelah lima bulan penderita kanker serviks cenderung mengalami penurunan kondisi. probabilitas ketahanan hidup 1

tahun penderita kanker serviks masih relatif tinggi yaitu di atas 75%.

Setelah mengetahui Kurva *survival* Kaplan-Meier berdasarkan keseluruhan faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup kanker serviks, selanjutnya akan ditunjukkan bagaimana bentuk kurva *survival* Kaplan-Meier dan uji *log rank* untuk faktor usia, stadium, jenis pengobatan, penyakit penyerta, komplikasi dan status anemia dari kelompok yang berbeda.

4.1.1 Faktor Usia Penderita Kanker Serviks

Kanker serviks biasanya terjadi pada wanita yang telah memasuki usia dewasa (usia 26-45 tahun) hingga lansia (usia 46 tahun keatas). Kurva *survival* Kaplan-Meier penderita kanker serviks berdasarkan usia ditunjukkan pada Gambar 4.2 berikut ini



Gambar 4.2 Kurva *Survival* Kaplan-Meier Berdasarkan Faktor Usia

Warna hitam pada Gambar 4.2 menunjukkan kurva *survival* penderita kanker serviks yang tergolong kedalam usia dewasa, sedangkan warna merah menunjukkan kurva *survival* penderita kanker serviks yang tergolong kedalam usia lansia. Terlihat kedua kurva tersebut berhimpit dari awal hingga akhir. Artinya penderita kanker serviks yang berumur dewasa ataupun lansia memiliki probabilitas untuk dapat bertahan hidup hingga satu tahun yang relatif sama, yaitu masih di atas 75%.

Untuk menguatkan kesimpulan bahwa penderita kanker serviks yang berusia dewasa dan lansia memiliki probabilitas yang cenderung sama, maka dilakukan uji *log rank* dengan hasil ditunjukkan pada Tabel 4.1 sebagai berikut

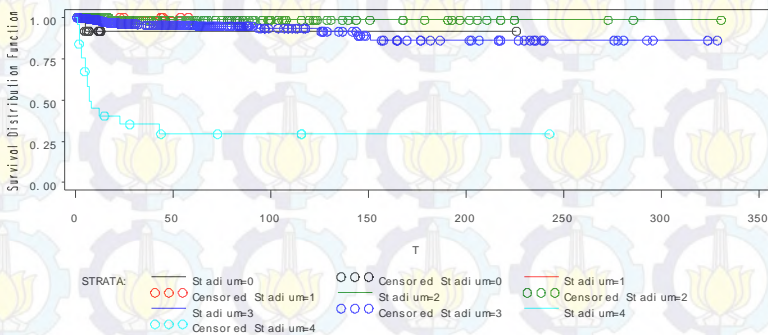
Tabel 4.1 Uji *Log Rank* Faktor Usia

<i>Log Rank</i>	df	<i>p-Value</i>
0,215	1	0,643

Tabel 4.1 menunjukkan hasil uji *log rank* untuk faktor usia dengan nilai uji *log rank* sebesar 0,215 dan *p-value* sebesar 0,643. Apabila digunakan α sebesar 0,05 maka dapat menghasilkan keputusan gagal tolak H_0 yang berarti tidak ada perbedaan antara kurva *survival* antara penderita kanker serviks yang berusia dewasa dan lansia sehingga dapat disimpulkan penderita kanker serviks yang berusia dewasa dan lansia memiliki probabilitas dapat bertahan hidup selama satu tahun yang cenderung sama.

4.1.2 Faktor Stadium Kanker Serviks

Salah satu faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks adalah stadium kanker serviks. Faktor stadium ini dibedakan menjadi stadium 0, stadium I, stadium II, stadium III dan stadium IV. Kurva *survival* Kaplan-Meier untuk faktor stadium ditunjukkan pada Gambar 4.3 sebagai berikut



Gambar 4.3 Kurva *Survival* Kaplan-Meier Berdasarkan Stadium

Gambar 4.3 di atas menunjukkan kurva *survival* Kaplan-Meier setiap kelompok penderita kanker serviks berdasarkan stadium kanker serviks. Warna hitam untuk stadium 0, warna merah untuk stadium I, warna hijau untuk stadium II, warna biru tua untuk stadium III dan warna biru muda untuk stadium IV. Berdasarkan gambar di atas, dapat dilihat kurva *survival* untuk kelompok penderita kanker serviks stadium IV, turun curam sebelum hari ke 50 dan kemudian konstan hingga hari ke 250 dengan probabilitas di atas 0,25. Artinya probabilitas penderita kanker serviks stadium IV dapat bertahan selama 1 tahun cukup rendah. Sedangkan keempat kelompok yang lainnya yaitu penderita kanker serviks stadium 0, stadium I, stadium II dan stadium III memiliki kurva *survival* yang berhimpit satu dengan yang lainnya dengan probabilitas ketahanan hidup di atas 0,75, yang artinya probabilitas penderita kanker serviks stadium 0 hingga stadium III dapat bertahan hidup selama 1 tahun masih tinggi.

Jika dilihat secara visual maka, kurva *survival* penderita kanker serviks stadium IV berbeda dengan keempat kelompok yang lainnya, namun untuk memastikan apakah terdapat perbedaan atau tidak maka dilakukan uji *log rank* dan hasilnya ditunjukkan pada Tabel 4.2 sebagai berikut

Tabel 4.2 Uji *Log Rank* Faktor Stadium Kanker Serviks

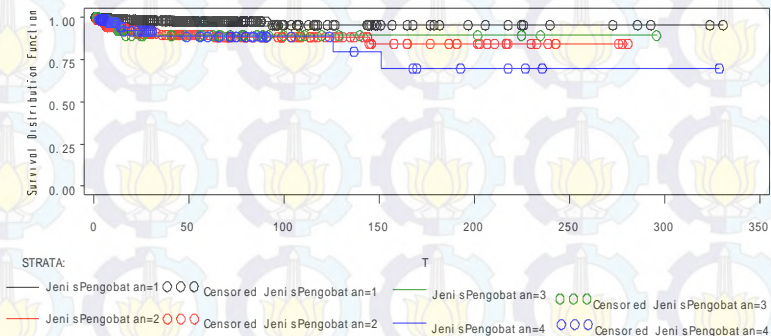
<i>Log Rank</i>	<i>df</i>	<i>p-Value</i>
272,165	4	< 0,0001

Berdasarkan Tabel 4.2 di atas, dapat dilihat nilai uji *log rank* sebesar 272,165 dan *p-value* kurang dari 0,0001. Dengan menggunakan taraf signifikansi (α) sebesar 0,05 maka *p-value* kurang dari α dan dapat menghasilkan keputusan tolak H_0 yang berarti minimal terdapat 1 perbedaan pada kurva *survival* antara kelompok penderita stadium 0, stadium I, stadium II, stadium III dan stadium IV. Kesimpulan uji *log rank* tersebut sesuai dengan visualisasi kurva *survival* Kaplan-Meier yang memperlihatkan bahwa stadium IV memiliki kurva *survival* yang berbeda dengan

stadium lainnya, yang berarti penderita kanker serviks stadium IV memiliki probabilitas dapat bertahan hidup hingga satu tahun yang lebih rendah jika dibandingkan stadium yang lain.

4.1.3 Faktor Jenis Pengobatan

Jenis pengobatan yang diberikan kepada penderita kanker serviks merupakan salah satu faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks. Jenis pengobatan yang diberikan kepada penderita kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya dibedakan menjadi 4 jenis yaitu kemoterapi, transfusi PRC, operasi dan kemoterapi sekaligus transfusi PRC. Kurva *survival* Kaplan-Meier untuk setiap kelompok penderita berdasarkan jenis pengobatan kanker serviks ditunjukkan pada Gambar 4.4.



Gambar 4.4 Kurva *Survival* Kaplan-Meier Berdasarkan Jenis Pengobatan

Kurva *survival* Kaplan-Meier kelompok penderita berdasarkan jenis pengobatan yang diberikan ditunjukkan pada gambar di atas. Warna hitam untuk kemoterapi, warna hijau untuk operasi, warna merah untuk transfusi PRC dan warna biru untuk kemoterapi sekaligus transfusi PRC. Kurva *survival* untuk keempat kelompok tersebut berhimpit dengan probabilitas di atas 0,75 hingga mendekati hari ke 150, kemudian kurva *survival* kelompok penderita yang mendapat pengobatan berupa kemoterapi sekaligus transfusi PRC mulai menurun dengan

probabilitas di bawah 0,75. Artinya selama lima bulan pertama, penderita kanker serviks yang mendapatkan jenis pengobatan apapun cenderung memiliki probabilitas untuk dapat bertahan hidup yang sama, namun setelah bulan ketiga penderita kanker serviks yang mendapatkan jenis pengobatan kemoterapi sekaligus transfusi PRC lebih cenderung beresiko untuk mengalami penurunan kondisi. Secara medis hal tersebut memang wajar terjadi sebab biasanya pengobatan berupa kemoterapi dan transfusi PRC diberikan kepada penderita kanker serviks yang sudah kronis.

Untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan atau tidak pada kurva *survival* keempat kelompok penderita kanker serviks berdasarkan jenis pengobatan, digunakan uji *log rank*. Hasil uji *log rank* ditunjukkan pada tabel sebagai berikut

Tabel 4.3 Uji *Log Rank* Faktor Jenis Pengobatan

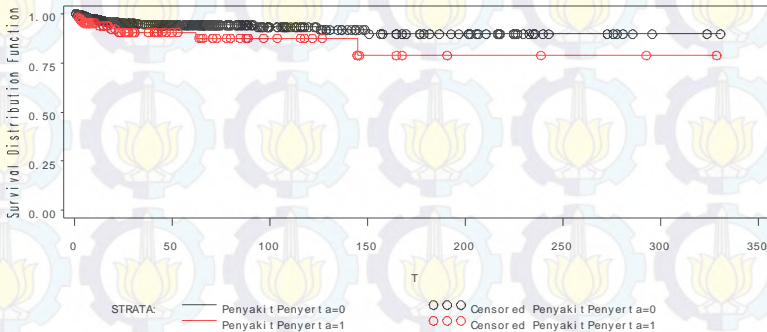
<i>Log Rank</i>	<i>df</i>	<i>p-Value</i>
15,787	3	0,001

Hasil uji *log rank* untuk faktor jenis pengobatan adalah 15,787 dengan *p-value* 0,0013. Dengan α sebesar 0,05 maka menghasilkan keputusan tolak H_0 yang berarti minimal terdapat 1 perbedaan antara kurva *survival* antara kelompok pengobatan kemoterapi, operasi, transfusi PRC dan kemoterapi sekaligus transfusi PRC. Sehingga menguatkan kesimpulan bahwa penderita yang mendapatkan pengobatan berupa kemoterapi dan transfusi PRC setelah lima bulan pertama cenderung mengalami penurunan kondisi jika dibandingkan penderita dengan jenis pengobatan yang lain.

4.1.4 Faktor Penyakit Penyerta

Pada saat yang sama, penderita kanker serviks biasanya juga mengidap penyakit lain. Bentuk kurva *survival* Kaplan-Meier kelompok penderita kanker serviks berdasarkan status apakah kanker serviks dianggap sebagai penyakit utama atau penyakit penyerta ditunjukkan pada Gambar 4.5. Warna hitam menunjukkan kurva *survival* penderita kanker serviks dengan

kanker serviks sebagai penyakit utama, sedangkan warna merah menunjukkan kurva *survival* penderita kanker serviks dengan kanker serviks sebagai penyakit penyerta.



Gambar 4.5 Kurva *Survival* Kaplan-Meier Berdasarkan Penyakit Penyerta

Dari gambar di atas dapat dilihat penderita dengan kanker serviks sebagai penyakit utama memiliki probabilitas untuk bertahan hidup selama satu tahun lebih besar dari pada kelompok penderita dengan kanker serviks sebagai penyakit penyerta, namun kedua kelompok tersebut masih memiliki probabilitas di atas 75%. Selain itu setelah lima bulan pertama, penderita kanker serviks sebagai penyakit penyerta lebih beresiko untuk mengalami penurunan kondisi jika dibanding penderita dengan kanker serviks sebagai penyakit utama.

Probabilitas ketahanan hidup satu tahun penderita dengan kanker serviks sebagai penyakit penyerta yang lebih rendah, kurang sesuai dengan kondisi nyata dalam dunia medis. Hal ini dikarenakan selama penelitian berlangsung, penderita dengan kanker serviks sebagai penyakit penyerta, memiliki penyakit utama yang mematikan. Selain itu jika penderita kanker serviks ditangani sejak dini maka probabilitas ketahanan hidupnya akan lebih besar.

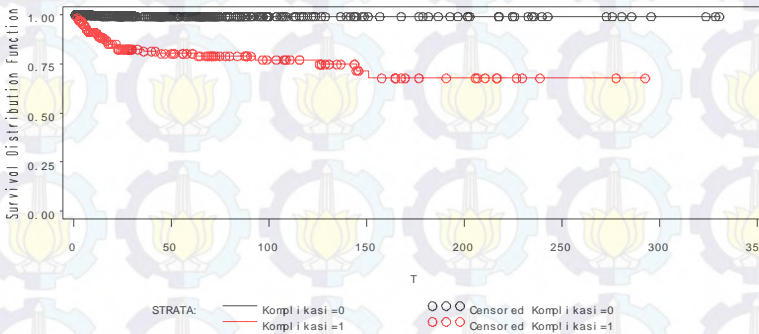
Tabel 4.4 Uji *Log Rank* Faktor Penyakit Penyerta

<i>Log Rank</i>	<i>df</i>	<i>p-Value</i>
4,563	1	0,032

Tabel 4.4 di atas merupakan hasil uji *log rank* kelompok penderita kanker serviks berdasarkan penyakit penyerta. Didapatkan nilai uji *log rank* sebesar 4,563 dengan *p-value* sebesar 0,0327. Dengan menggunakan α sebesar 0,05 maka dapat menghasilkan keputusan tolak H_0 yang berarti terdapat perbedaan antara kurva *survival* kelompok penderita dengan kanker serviks sebagai penyakit utama dan kelompok penderita dengan kanker serviks sebagai penyakit penyerta, sehingga probabilitas ketahanan hidup satu tahun kedua kelompok tersebut cenderung sama.

4.1.5 Faktor Komplikasi

Selama penelitian berlangsung, komplikasi pada penderita kanker serviks pernah terjadi di beberapa kasus. Gambar di bawah ini menunjukkan bentuk kurva *survival* Kaplan-Meier pada kelompok penderita kanker serviks yang mengalami komplikasi dan yang tidak mengalami komplikasi.



Gambar 4.6 Kurva *Survival* Kaplan-Meier Berdasarkan Komplikasi

Gambar 4.6 menunjukkan kurva *survival* Kaplan-Meier berdasarkan ada tidaknya komplikasi. Warna hitam untuk kelompok penderita kanker serviks yang tidak mengalami komplikasi sedangkan warna merah untuk kelompok penderita yang mengalami komplikasi. Probabilitas penderita kanker serviks yang tidak mengalami komplikasi dapat bertahan selama 1 tahun konstan hingga penelitian berakhir dengan probabilitas

sebesar 1. Sedangkan probabilitas penderita kanker serviks yang mengalami komplikasi dapat bertahan hidup selama 1 tahun turun lambat hingga mendekati hari ke 150 lalu kemudian konstan di bawah 0,75. Hal tersebut menunjukkan bahwa selama lima bulan pertama, penderita kanker serviks yang mengalami komplikasi mengalami penurunan kondisi dan kemudian cenderung konstan.

Ada tidaknya perbedaan kurva *survival* untuk kelompok penderita kanker serviks yang mengalami komplikasi dan kelompok penderita kanker serviks yang tidak mengalami komplikasi ditunjukkan pada Tabel 4.5 berikut ini

Tabel 4.5 Uji *Log Rank* Faktor Komplikasi

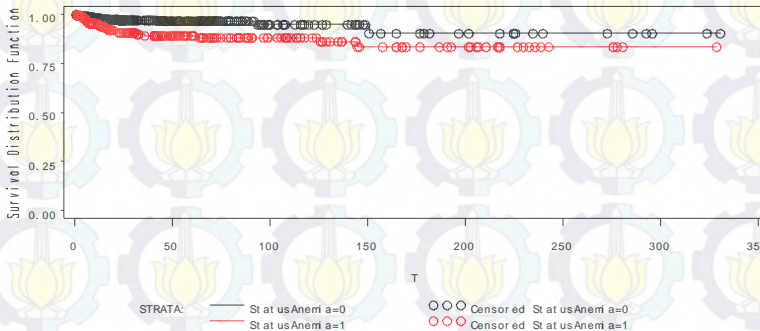
<i>Log Rank</i>	<i>df</i>	<i>p-Value</i>
77,528	1	< 0,0001

Berdasarkan tabel di atas diketahui nilai uji *log rank* sebesar 77,528 dengan *p-value* kurang dari 0,0001. Dengan menggunakan α sebesar 0,05 didapatkan keputusan Tolak H_0 yang berarti terdapat perbedaan antara kurva *survival* kelompok penderita kanker serviks yang mengalami komplikasi dan kelompok penderita kanker serviks yang tidak mengalami komplikasi.

4.1.6 Faktor Status Anemia

Status anemia pada penderita kanker serviks digunakan oleh pihak medis untuk menentukan jenis pengobatan apa yang diberikan kepada penderita kanker serviks. Penderita kanker serviks yang menderita anemia biasanya diberikan jenis pengobatan berupa transfusi PRC. Bentuk kurva *survival* Kaplan-Meier untuk kelompok penderita kanker serviks berdasarkan ada tidaknya anemia ditunjukkan pada Gambar 4.7. Warna hitam menunjukkan kelompok penderita kanker serviks yang tidak memiliki anemia sedangkan warna merah menunjukkan kelompok penderita kanker serviks yang memiliki anemia. Dari gambar tersebut dapat dilihat kedua kurva *survival* cenderung sejajar dari awal hingga akhir pengamatan dengan probabilitas di atas 0,75. Hal tersebut mengindikasikan penderita kanker serviks

yang tidak memiliki anemia memiliki probabilitas ketahanan hidup yang lebih besar jika dibandingkan penderita kanker serviks yang memiliki anemia.



Gambar 4.7 Kurva *Survival* Kaplan-Meier Berdasarkan Status Anemia

Pengujian *log rank* untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan atau tidak pada kurva *survival* antara kelompok penderita yang mengalami anemia dan kelompok penderita yang tidak mengalami anemia ditunjukkan pada Tabel 4.6 sebagai berikut

Tabel 4.6 Uji *Log Rank* Faktor Status Anemia

<i>Log Rank</i>	<i>df</i>	<i>p-Value</i>
9,743	1	0,0018

Berdasarkan tabel di atas dapat diketahui nilai uji *log rank* sebesar 9,743 dengan *p-value* sebesar 0,0018. Dengan menggunakan α sebesar 0,05 dapat diperoleh keputusan tolak H_0 yang berarti terdapat perbedaan kurva *survival* antara kelompok penderita kanker serviks yang memiliki anemia dan kelompok penderita kanker serviks yang tidak memiliki anemia.

4.2 Pengujian Asumsi *Proportional Hazard* (PH)

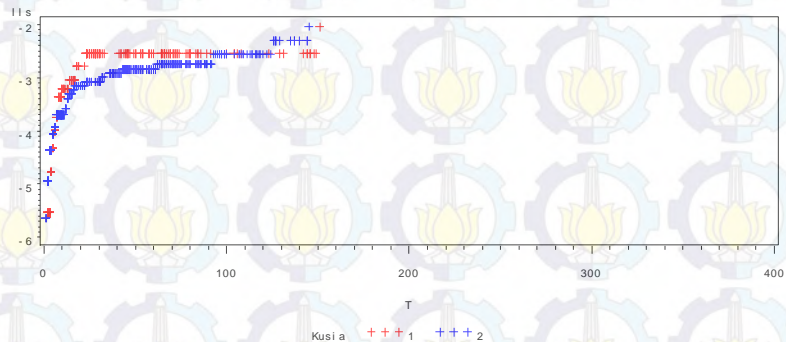
Pengujian asumsi *proportional hazard* pada data kasus kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya digunakan untuk mengetahui apakah laju terjadinya kematian pada penderita kanker serviks (*hazard ratio*) berdasarkan faktor-faktor yang

diduga mempengaruhi ketahanan hidup kanker serviks yang terlampir pada Lampiran 1 bernilai konstan atau berubah bergantung waktu. Nilai *hazard ratio* yang konstan merupakan syarat yang harus dipenuhi jika menggunakan model *Cox proportional hazard*. Pada penelitian kali ini digunakan tiga pendekatan dalam pengujian asumsi *proportional hazard* yaitu metode grafik, metode *goodness of fit* dan metode variabel *time dependent*.

4.2.1 Pengujian Asumsi *Proportional Hazard* Dengan Metode Grafik

Metode grafik yang digunakan untuk pengujian asumsi *proportional hazard* adalah plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ untuk setiap faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup kanker serviks. Berikut ini akan ditunjukkan bagaimana bentuk plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ untuk setiap faktor.

a. Faktor Usia



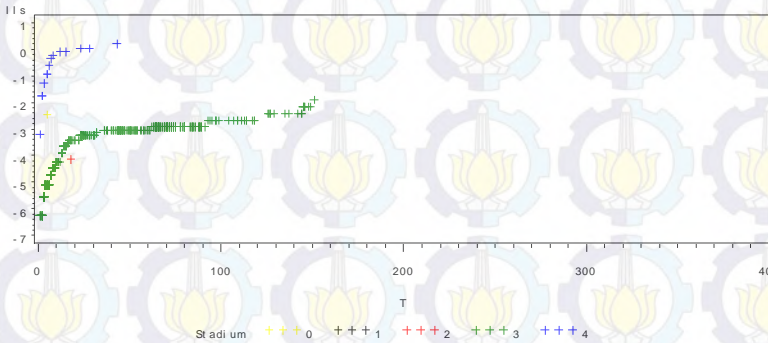
Gambar 4.8 Plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ Penderita Berdasarkan Usia

Gambar 4.8 menunjukkan plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ dari penderita kanker serviks berdasarkan faktor usia penderita. Warna merah menunjukkan penderita kanker serviks yang berusia dewasa sedangkan warna biru menunjukkan penderita kanker serviks yang berusia lansia. Plot merah dan biru terlihat sejajar, sehingga mengindikasikan bahwa laju terjadinya kematian pada penderita

kanker serviks cenderung konstan atau dengan kata lain asumsi *proportional hazard* terpenuhi.

b. Faktor Stadium

Bentuk plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ penderita kanker serviks berdasarkan faktor stadium ditunjukkan pada gambar sebagai berikut



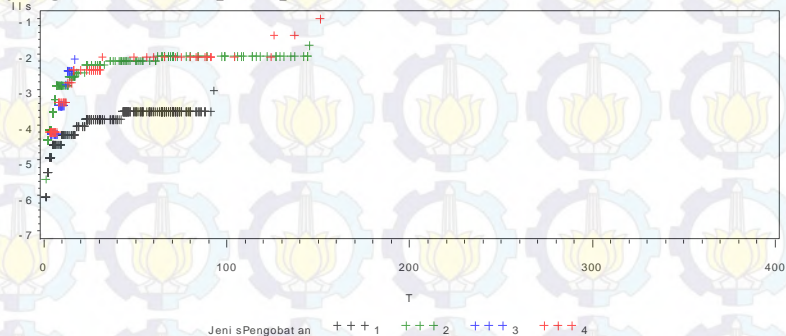
Gambar 4.9 Plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ Penderita Berdasarkan Stadium

Gambar 4.9 di atas menunjukkan plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ penderita kanker serviks berdasarkan faktor stadium. Dalam plot hanya muncul empat warna, warna kuning menunjukkan stadium 0, warna merah menunjukkan stadium II, warna hijau menunjukkan stadium III dan warna biru menunjukkan stadium IV. Plot untuk penderita kanker serviks stadium I tidak muncul sebab selama penelitian berlangsung, tidak ada satupun penderita kanker serviks stadium I yang meninggal dunia.

Secara visual, dapat dilihat plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ penderita kanker serviks stadium III dan IV sejajar yang mengindikasikan terpenuhinya asumsi *proportional hazard*. Plot penderita kanker serviks stadium 0 dan II tidak terlalu terlihat apakah sejajar atau tidak karena sedikitnya data. Sehingga tidak dapat disimpulkan secara visual apakah asumsi *proportional hazard* untuk faktor stadium terpenuhi atau tidak.

c. Faktor Jenis Pengobatan

Gambar 4.10 di bawah ini menunjukkan plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ penderita kanker serviks berdasarkan faktor jenis pengobatan yang diberikan kepada penderita kanker serviks.



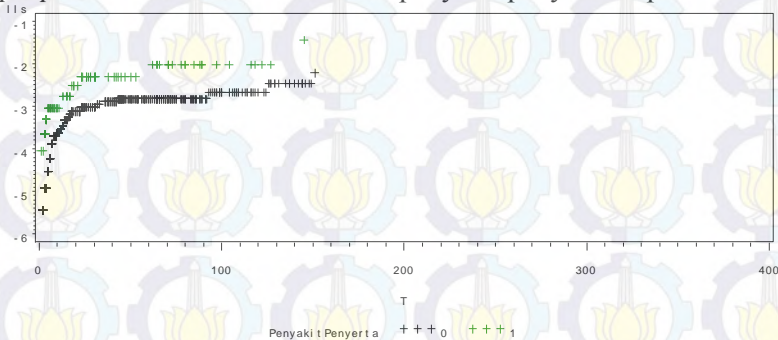
Gambar 4.10 Plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ Penderita Berdasarkan Jenis Pengobatan

Pada gambar di atas, warna hitam menunjukkan jenis pengobatan kemoterapi, warna hijau menunjukkan jenis pengobatan transfusi PRC, warna biru menunjukkan jenis pengobatan operasi dan warna merah menunjukkan jenis pengobatan kemoterapi sekaligus transfusi PRC. Berdasarkan gambar di atas dapat dilihat plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ penderita kanker serviks berdasarkan jenis pengobatan yang diberikan terlihat sejajar, bahkan untuk penderita kanker serviks yang diberikan pengobatan berupa transfusi PRC, operasi dan kemoterapi sekaligus transfusi PRC terlihat berhimpit sehingga mengindikasikan bahwa asumsi *proportional hazard* terpenuhi pada faktor jenis pengobatan yang diberikan.

d. Faktor Penyakit Penyerta

Bentuk plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ penderita kanker serviks berdasarkan faktor apakah kanker serviks merupakan penyakit utama atau penyakit penyerta ditunjukkan melalui Gambar 4.11. warna hijau menunjukkan plot penderita dengan kanker serviks sebagai penyakit penyerta sedangkan warna hitam menunjukkan plot penderita dengan kanker seviks sebagai penyakit utama. Dari

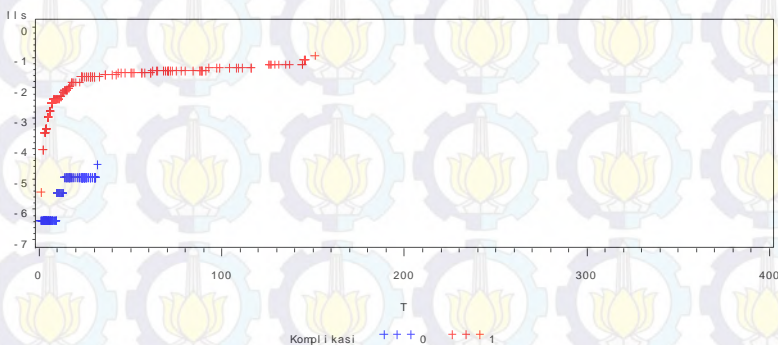
gambar tersebut terlihat plot tersebut sejajar dari awal hingga akhir, hal tersebut mengindikasikan bahwa laju terjadinya kematian pada kedua kelompok penderita kanker serviks cenderung konstan dan tidak berubah bergantung waktu. Sehingga secara visual dapat disimpulkan bahwa asumsi *proportional hazard* untuk faktor penyakit penyerta terpenuhi.



Gambar 4.11 Plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ Penderita Berdasarkan Penyakit Penyerta

e. Faktor Komplikasi

Pengujian asumsi *proportional hazard* menggunakan plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ pada faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup kanker serviks yaitu faktor komplikasi adalah sebagai berikut

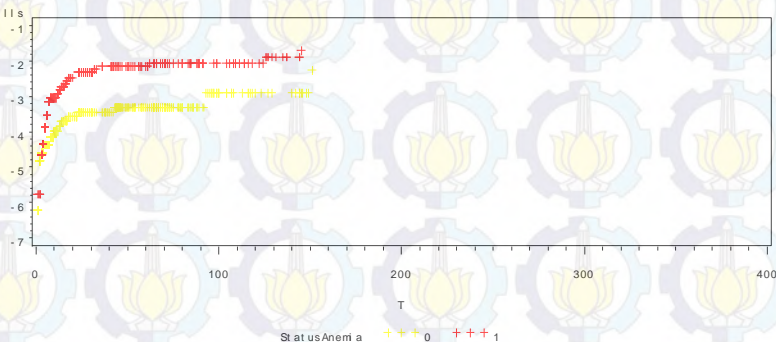


Gambar 4.12 Plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ Penderita Berdasarkan Komplikasi

Warna biru pada gambar di atas menunjukkan penderita kanker serviks yang tidak mengalami komplikasi sedangkan warna merah menunjukkan penderita kanker serviks yang mengalami komplikasi. Berdasarkan gambar di atas dapat dilihat hingga hari ke 40 plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ untuk penderita kanker serviks yang tidak mengalami komplikasi cukup sejajar dengan plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ untuk penderita kanker serviks yang mengalami komplikasi. Namun karena sedikitnya data maka tidak diketahui apakah selanjutnya akan tetap sejajar atau tidak. Sehingga secara visual disimpulkan bahwa asumsi *proportional hazard* terpenuhi untuk faktor komplikasi.

f. Faktor Status Anemia

Faktor status anemia pada penderita kanker serviks juga merupakan faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup kanker serviks sehingga perlu dilakukan pengujian asumsi *proportional hazard*. Warna kuning untuk penderita kanker serviks yang tidak mengalami anemia sedangkan warna merah untuk penderita kanker serviks yang mengalami anemia



Gambar 4.13 Plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ Penderita Berdasarkan Status Anemia

Gambar 4.13 di atas merupakan plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ penderita kanker serviks berdasarkan status anemia yang dimiliki penderita kanker serviks. Berdasarkan gambar di atas dapat dilihat plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ terlihat sejajar. Hal ini mengindikasikan

bahwa faktor status anemia yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks memenuhi asumsi *proportional hazard*, yang berarti laju terjadinya kematian pada penderita kanker serviks baik yang mengalami anemia ataupun tidak mengalami anemia cenderung konstan.

4.2.2 Pengujian Asumsi *Proportional Hazard* Dengan Metode *Goodness Of Fit*

Pengujian asumsi *proportional hazard* dengan pendekatan grafik, biasanya menghasilkan keputusan yang berbeda antara satu pengamat dan pengamat yang lain. sehingga perlu digunakan pendekatan lain yang lebih dapat menguatkan keputusan apakah asumsi *proportional hazard* terpenuhi atau tidak. Salah satu pendekatan statistik yang dapat digunakan adalah *goodness of fit*. Metode ini menghasilkan *p-value* untuk setiap faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks, sehingga dapat lebih meyakinkan jika dibandingkan metode grafik. *Goodness of fit* untuk setiap faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks ditunjukkan pada Tabel 4.7 berikut ini

Tabel 4.7 Pengujian Asumsi *Proportional Hazard* Dengan GOF

Variabel	Korelasi	<i>p-Value</i>	Keputusan
Usia	0,012	0,9412	Gagal tolak H_0
Stadium (1)	0,866	<0,0001	Tolak H_0
Stadium (2)	0,119	0,4633	Gagal tolak H_0
Stadium (3)	0,267	0,0948	Gagal tolak H_0
Stadium (4)	-0,322	0,0425	Tolak H_0
Jenis Pengobatan (2)	-0,133	0,4098	Gagal tolak H_0
Jenis Pengobatan (3)	0,148	0,3613	Gagal tolak H_0
Jenis Pengobatan (4)	0,156	0,3342	Gagal tolak H_0
Penyakit Penyerta (1)	-0,165	0,3085	Gagal tolak H_0
Komplikasi (1)	0,089	0,5817	Gagal tolak H_0
Status Anemia (1)	0,011	0,9433	Gagal tolak H_0

* Digunakan α sebesar 0,05

Laju terjadinya kematian pada penderita kanker serviks dikatakan konstan atau tidak bergantung kepada waktu, jika tidak

ada korelasi yang besar antara faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup kanker serviks dengan waktu *survival*. Berdasarkan Tabel 4.7 di atas dapat diketahui variabel stadium 1 dan stadium 4 memiliki korelasi yang tinggi dengan waktu *survival*. Jika digunakan α sebesar 0,01 maka hanya variabel stadium 1 yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*. Jika digunakan α sebesar 0,05 maka variabel stadium 1 dan stadium 4 tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*. Namun jika dilihat dari karakteristik pada data, tidak satupun terjadi kematian pada penderita kanker serviks stadium 1, sehingga dapat disimpulkan asumsi *proportional hazard* tidak terpenuhi hanya pada variabel stadium 4 dan metode regresi *Cox proportional hazard* tidak dapat digunakan. Asumsi *proportional hazard* yang tidak terpenuhi di stadium 4 menunjukkan bahwa penderita kanker serviks stadium 4 memiliki probabilitas untuk meninggal kanker serviks yang berbeda-beda bergantung waktu.

4.2.3 Pengujian Asumsi *Proportional Hazard* Dengan Metode Variabel *Time Dependent*

Metode lain yang dapat digunakan untuk mengetahui apakah asumsi *proportional hazard* terpenuhi atau tidak adalah dengan menggunakan variabel *time dependent*. Metode ini menginteraksikan seluruh faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup kanker serviks dengan fungsi waktu ($\ln(T)$). Jika variabel interaksi tersebut signifikan, maka mengindikasikan bahwa variabel tersebut tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*. Berikut ini merupakan hasil pengujian asumsi *proportional hazard* dengan metode variabel *time dependent*.

Tabel 4.8 Uji Asumsi *Proportional Hazard* Dengan Variabel *Time Dependent*

Variabel	Chi-Square	p-Value	Keputusan
Usia $\times g(t)$	0,005	0,942	Gagal tolak H_0
Stadium (1) $\times g(t)$	0,000	0,999	Gagal tolak H_0
Stadium (2) $\times g(t)$	0,106	0,744	Gagal tolak H_0
Stadium (3) $\times g(t)$	2,466	0,116	Gagal tolak H_0
Stadium (4) $\times g(t)$	3,243	0,071	Tolak H_0
Jenis Pengobatan (2) $\times g(t)$	0,793	0,373	Gagal tolak H_0

Tabel 4.8 Uji Asumsi *Proportional Hazard* Dengan Variabel *Time Dependent* (Lanjutan)

Variabel	Chi-Square	p-Value	Keputusan
Jenis Pengobatan (3) $\times g(t)$	1,182	0,276	Gagal tolak H_0
Jenis Pengobatan (4) $\times g(t)$	1,152	0,283	Gagal tolak H_0
Penyakit Penyerta (1) $\times g(t)$	1,045	0,306	Gagal tolak H_0
Komplikasi (1) $\times g(t)$	0,764	0,382	Gagal tolak H_0
Status Anemia (1) $\times g(t)$	0,002	0,959	Gagal tolak H_0

*Digunakan α sebesar 0,1

Tabel 4.8 menunjukkan hasil pengujian asumsi *proportional hazard* dengan menggunakan metode variabel *time dependent*. Fungsi waktu yang digunakan adalah $\ln(T)$. Fungsi waktu ini digunakan sebab dapat menghasilkan nilai *p-value* yang paling kecil jika dibandingkan jika menggunakan fungsi waktu yang lainnya. Jika digunakan α sebesar 0,05 maka seluruh variabel memenuhi asumsi *proportional hazard*. Namun variabel stadium (4) memiliki *p-value* yang cukup kecil yaitu sebesar 0,071, sehingga dicurigai variabel stadium (4) tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*. Untuk itu digunakan α sebesar 0,1 sehingga menghasilkan keputusan bahwa variabel stadium (4) tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*. Hasil tersebut menguatkan hasil pengujian asumsi *proportional hazard* dengan menggunakan *goodness of fit* sehingga disimpulkan variabel stadium (4) tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* dan dalam penelitian ini tidak dapat digunakan metode regresi *Cox proportional hazard*.

4.3 Pembentukan Model *Cox Extended*

Metode regresi *Cox extended* adalah salah satu metode alternatif yang dapat digunakan jika asumsi *proportional hazard* tidak terpenuhi. Dengan kata lain terdapat variabel *time dependen* dalam model. Interaksi waktu yang digunakan adalah fungsi waktu yang berupa $\ln(T)$ dan fungsi *heaviside*. Variabel stadium (4) pada faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks tidak memenuhi asumsi *proportional*

hazard, sehingga perlu diinteraksikan dengan waktu. Berikut akan dijelaskan model *Cox extended* dengan menggunakan fungsi waktu dan juga fungsi *heaviside*.

4.3.1 Model *Cox Extended* dengan Fungsi Waktu

Model *Cox extended* dengan menggunakan fungsi waktu ($g(t)$), menginteraksikan variabel stadium (4) yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* dengan fungsi waktu yaitu $\ln(T)$. Variabel interaksi tersebut akan dimasukkan kedalam model *Cox extended* ketahanan hidup penderita kanker serviks. Estimasi parameter model *Cox extended* dengan fungsi waktu data ketahanan hidup kanker serviks adalah sebagai berikut

Tabel 4.9 Estimasi Parameter Model *Cox Extended* dengan Fungsi Waktu

Variabel	Estimasi Parameter	Chi-Square	p-Value
Usia	0,007	0,105	0,745
Stadium (1)	-14,313	0,000	0,990
Stadium (2)	-2,525	4,046	0,044
Stadium (3)	-1,420	1,813	0,178
Stadium (4)	2,972	5,363	0,020
Jenis Pengobatan (2)	1,041	2,461	0,116
Jenis Pengobatan (3)	1,258	3,940	0,047
Jenis Pengobatan (4)	1,835	6,338	0,011
Penyakit Penyerta (1)	0,469	1,343	0,246
Komplikasi (1)	2,418	17,775	<0,000
Status Anemia (1)	-0,797	2,122	0,145
Stadium (4) $\times \ln(T)$	-0,715	3,243	0,071
Likelihood Ratio		132,959	<0,0001

Model yang didapatkan adalah sebagai berikut

$$\begin{aligned} \hat{h}(t, x(t)) = & \hat{h}_0(t) \exp(0,007 \text{ Usia} - 14,313 \text{ Stadium}(1) \\ & - 2,525 \text{ Stadium}(2) - 1,420 \text{ Stadium}(3) \\ & + 2,972 \text{ Stadium}(4) - 1,041 \text{ Jenis Pengobatan}(2) \\ & + 1,258 \text{ Jenis Pengobatan}(3) \\ & + 1,835 \text{ Jenis Pengobatan}(4) \\ & + 0,469 \text{ Penyakit Penyerta}(1) \\ & + 2,418 \text{ Komplikasi}(1) - 0,797 \text{ Status Anemia}(1) \\ & - 0,715 (\text{Stadium}(4) \times \ln(T))) \end{aligned}$$

Pengujian serentak terhadap model dengan menggunakan *likelihood ratio* didapatkan *p-value* kurang dari 0,0001. Dengan menggunakan α sebesar 0,1 didapatkan keputusan tolak H_0 yang berarti minimal terdapat satu variabel dalam model yang signifikan mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks. Selanjutnya dilakukan pengujian parsial untuk mengetahui variabel mana yang signifikan mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks.

Berdasarkan uji *chi-square*, diketahui variabel stadium (2), stadium (4), jenis pengobatan (3), jenis pengobatan (4), komplikasi (1) dan (stadium(4) \times $\ln(T)$) signifikan mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya. Setelah variabel yang tidak signifikan dikeluarkan dari model, estimasi parameter model *Cox extended* signifikan dengan interaksi fungsi waktu yang mempengaruhi ketahanan hidup kanker serviks adalah sebagai berikut

Tabel 4.10 Estimasi Parameter Model *Cox Extended* Signifikan dengan Fungsi Waktu

Variabel	Estimasi Parameter	Chi-Square	p-Value
Stadium (4)	4,459	23,268	<0,000
Jenis Pengobatan (4)	0,798	3,096	0,078
Komplikasi (1)	2,654	23,827	<0,000
Stadium (4) \times $\ln(T)$	-0,731	3,437	0,063
Likelihood Ratio		123,478	<0,000

Model baru *Cox extended* yang melibatkan variabel yang signifikan mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks adalah sebagai berikut

$$\begin{aligned}\hat{h}(t, x(t)) = & \hat{h}_0(t) \exp(4,459 \text{ Stadium}(4) \\ & + 0,789 \text{ Jenis Pengobatan}(4) \\ & + 2,654 \text{ Komplikasi (1)} - 0,731(\text{Stadium (4)} \\ & \times \ln(T)))\end{aligned}$$

Menggunakan α sebesar 0,1 maka variabel stadium (4), jenis pengobatan (4) dan komplikasi (1) adalah variabel yang signifikan mempengaruhi ketahanan hidup satu tahun penderita kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya. Seberapa besar variabel-variabel tersebut dapat mempengaruhi ketahanan hidup kanker serviks dapat dilihat dari nilai *hazard ratio* masing-masing variabel. Nilai *hazard ratio* dari penderita kanker serviks stadium 4 yang berubah-ubah bergantung waktu dapat diketahui dengan menggunakan permisalan waktu. Tabel 4.11 menunjukkan nilai *hazard ratio* dari penderita kanker serviks pada waktu-waktu tertentu.

Tabel 4.11 *Hazard Ratio* Penderita Kanker Serviks Stadium 4

Waktu (Hari)	<i>Hazard Ratio</i> (\widehat{HR})
13	13,255
49	5,023
125	2,533
158	2,134

Tabel 4.11 menunjukkan beberapa nilai *hazard ratio* penderita kanker serviks stadium 4. Berdasarkan tabel di atas dapat diketahui semakin lama penderita kanker serviks stadium 4 dapat bertahan hidup, semakin kecil pula probabilitas penderita tersebut meninggal dikarenakan kanker serviks. Misalnya saja saat penderita kanker serviks stadium 4 yang dapat bertahan hidup selama 13 hari, maka penderita tersebut memiliki probabilitas meninggal karena kanker serviks 13 kali lebih besar dari pada penderita kanker serviks stadium 0. padahal saat penderita kanker serviks stadium 4 tersebut dapat bertahan hidup selama 158 hari, penderita tersebut memiliki probabilitas meninggal karena kanker serviks 2 kali lebih besar dibandingkan penderita kanker serviks stadium 0. Hal tersebut dapat terjadi sebab keberhasilan pengobatan yang diberikan kepada penderita kanker serviks stadium 4 sehingga memperbesar ketahanan hidup kanker serviks.

Besar pengaruh variabel jenis pengobatan (4) atau jenis pengobatan berupa kemoterapi sekaligus transfusi PRC dan adanya komplikasi terhadap probabilitas ketahanan hidup penderita kanker serviks ditunjukkan pada Tabel 4.12

Tabel 4.12 *Hazard Ratio* Variabel Signifikan

Variabel	<i>Hazard Ratio</i> (\widehat{HR})
Jenis Pengobatan (4)	2,222
Komplikasi (1)	14,223

Berdasarkan Tabel 4.12 dapat diketahui bahwa penderita kanker serviks yang mendapatkan jenis pengobatan berupa kemoterapi dan transfusi PRC memiliki probabilitas meninggal karena kanker serviks 2 kali lebih besar dibandingkan penderita kanker serviks yang menerima jenis pengobatan berupa kemoterapi saja. Sementara itu penderita kanker serviks yang mengalami komplikasi memiliki probabilitas meninggal karena kanker serviks 14 kali lebih besar dibandingkan penderita kanker serviks yang tidak mengalami komplikasi.

4.3.2 Model *Cox Extended* dengan Fungsi *Heaviside*

Fungsi *heaviside* digunakan untuk mengakomodir perbedaan *hazard ratio* pada interval waktu yang berbeda. Jika dilihat dari kurva *survival* Kaplan-Meier berdasarkan stadium kanker serviks pada Gambar 4.3, kurva *survival* Kaplan-Meier kelompok penderita kanker serviks stadium IV turun cepat hingga hari ke-42. Namun setelah hari ke-42, kurva konstan hingga akhir penelitian, sehingga dicurigai *hazard ratio* penderita kanker serviks stadium IV sebelum hari ke 42 berbeda dengan *hazard ratio* penderita kanker serviks setelah hari ke 42 sehingga digunakan fungsi *heaviside* sebagai berikut

$$g(t) = \begin{cases} 1 & \text{jika } T < 42 \text{ hari} \\ 0 & \text{jika } T \geq 42 \text{ hari} \end{cases}$$

Estimasi parameter dan pengujian model *Cox extended* ketahanan hidup penderita kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya dengan menggunakan fungsi *heaviside* ditunjukkan pada tabel 4.13

Tabel 4.13 Estimasi Parameter Model *Cox Extended* dengan Fungsi *Heaviside*

Variabel	Estimasi Parameter	Chi-Square	p-Value
Usia	0,011	0,267	0,604
Jenis Pengobatan (2)	1,044	2,581	0,108
Jenis Pengobatan (3)	1,281	4,210	0,040
Jenis Pengobatan (4)	1,764	6,182	0,012
Penyakit Penyerta (1)	0,418	1,055	0,304
Komplikasi (1)	2,614	20,983	<0,000
Status Anemia (1)	-0,802	2,204	0,137
Stadium (4) $\times g(t)$	2,955	56,452	<0,000
Stadium (4) $\times g(t)$	2,717	5,152	0,023
Likelihood Ratio		124,438	<0,0001

Berdasarkan Tabel 4.13 model *Cox extended* ketahanan hidup penderita kanker serviks dengan fungsi *heaviside* adalah sebagai berikut

$$\begin{aligned} \hat{h}(t, \mathbf{x}(t)) = & \hat{h}_0(t) \exp(0,011 \text{ usia} \\ & + 1,044 \text{ jenis pengobatan (2)} \\ & + 1,281 \text{ jenis pengobatan (3)} \\ & + 1,764 \text{ jenis pengobatan (4)} \\ & + 0,418 \text{ penyakit penyerta (1)} \\ & + 2,614 \text{ komplikasi (1)} \\ & - 0,802 \text{ status anemia (1)} \\ & + 2,955 (\text{stadium (4)} \times g(t)) \\ & + 2,717 (\text{stadium (4)} \times g(t))) \end{aligned}$$

Pengujian serentak dengan menggunakan *likelihood ratio* mendapatkan *p-value* kurang dari 0,0001. Dengan menggunakan α sebesar 0,05 didapatkan keputusan tolak H_0 yang berarti minimal terdapat satu variabel yang berpengaruh signifikan terhadap ketahanan hidup penderita kanker serviks.

Untuk mengetahui variabel mana yang signifikan mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks, maka dilakukan uji parsial dengan menggunakan uji *chi-square* dan didapatkan hasil dengan α sebesar 0,1 variabel jenis pengobatan (3), jenis pengobatan (4), komplikasi (1), (stadium (4) $\times g(t)$)

dan (stadium (4) $\times g(t)$) signifikan mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks. Setelah mengetahui variabel mana saja yang signifikan mempengaruhi ketahanan hidup kanker serviks, model yang tidak signifikan dikeluarkan dan dimodelkan kembali regresi *Cox extended* dengan hanya berisi variabel yang signifikan. Estimasi parameter model *Cox extended* baru yang hanya mengandung variabel yang signifikan ditunjukkan pada Tabel 4.14 sebagai berikut

Tabel 4.14 Estimasi Parameter Model *Cox Extended* Signifikan dengan Fungsi *Heaviside*

Variabel	Estimasi Parameter	Chi-Square	p-Value
Jenis Pengobatan (4)	0,783	2,986	0,083
Komplikasi (1)	2,682	24,504	<0,000
Stadium (4) $\times g(t)$	2,914	58,199	<0,000
Stadium (4) $\times g(t)$	2,617	4,854	0,027
Likelihood Ratio		119,241	<0,000

Berdasarkan Tabel 4.14 di atas, model *extended Cox* yang terdiri atas variabel yang signifikan mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks adalah sebagai berikut

$$\hat{h}(t, x(t)) = \hat{h}_0(t) \exp(0,783 \text{ Jenis Pengobatan}(4) + 2,682 \text{ Komplikasi}(1) + 0,731(\text{Stadium}(4) \times g(t) + 2,617 (\text{Stadium}(4) \times g(t)))$$

Seluruh variabel pada Tabel 4.14 signifikan mempengaruhi ketahanan hidup kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya pada taraf signifikansi 10%. Besarnya pengaruh variabel-variabel di atas terhadap probabilitas ketahanan hidup kanker serviks ditunjukkan dengan nilai *hazard ratio*. Tabel 4.15 di bawah ini merupakan nilai *hazard ratio* untuk variabel yang signifikan mempengaruhi ketahanan hidup kanker serviks. Berdasarkan tabel tersebut dapat diketahui penderita kanker serviks yang mendapatkan jenis pengobatan berupa kemoterapi sekaligus transfusi PRC memiliki probabilitas untuk meninggal karena kanker serviks 2 kali lebih besar dibandingkan penderita kanker

serviks yang mendapat jenis pengobatan berupa kemoterapi. Penderita kanker serviks yang memiliki komplikasi, memiliki probabilitas untuk meninggal karena kanker serviks 14 kali lebih besar dibandingkan penderita kanker serviks yang tidak memiliki komplikasi. Penderita kanker serviks stadium 4 yang dapat bertahan hidup kurang dari 42 hari memiliki probabilitas untuk meninggal karena kanker serviks 18 kali lebih besar dibandingkan penderita kanker serviks stadium 0 sedangkan penderita kanker serviks stadium 4 yang dapat bertahan hidup lebih dari 42 hari memiliki probabilitas untuk meninggal dunia karena kanker serviks 14 kali lebih besar dibandingkan penderita kanker serviks stadium 0.

Tabel 4.15 *Hazard Ratio Model Heaviside*

Variabel	<i>Hazard Ratio (HR)</i>
Jenis Pengobatan (4)	2,190
Komplikasi (1)	14,616
Stadium (4) $\times g(t)$	18,434
Stadium (4) $\times g(t)$	13,697

4.4 Pemilihan Model *Cox Extended* Terbaik

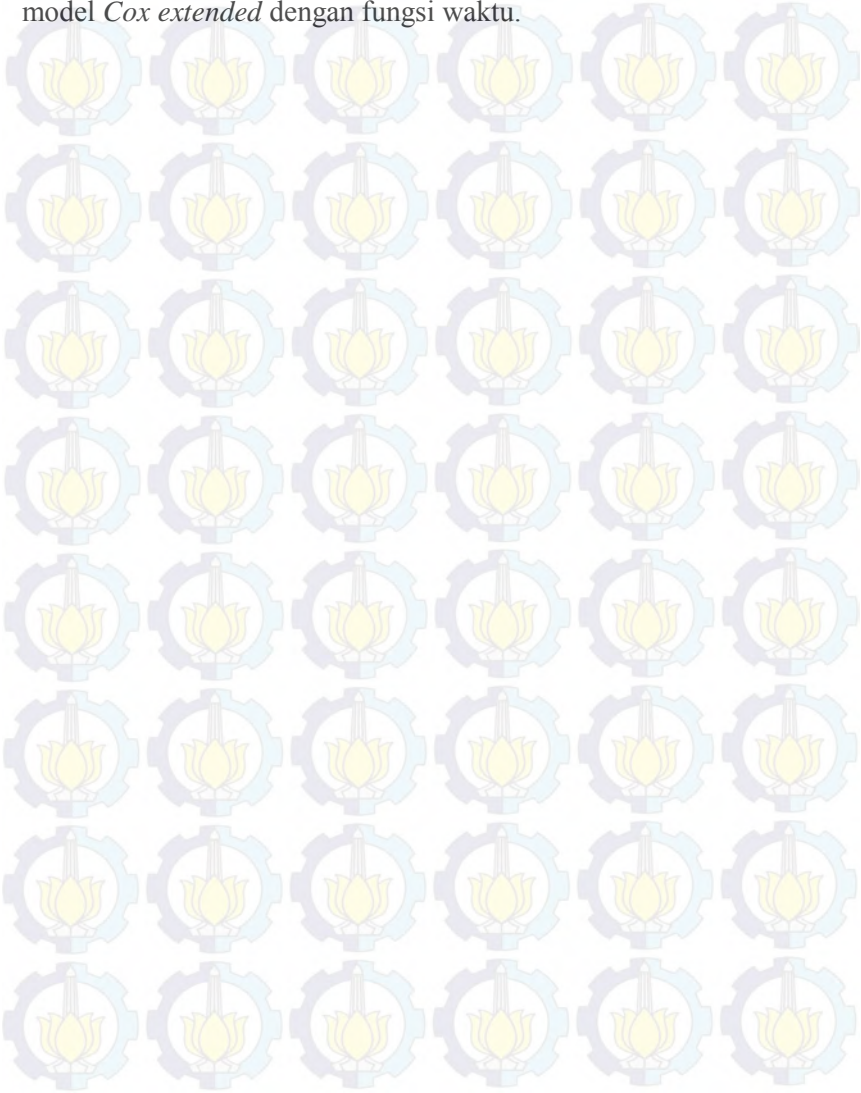
Berdasarkan hasil analisis di atas terdapat dua model *Cox extended* yang terbentuk menggunakan data kasus kanker serviks di RSUD dr. Soetomo. Untuk mengetahui model mana yang lebih baik digunakan untuk memodelkan ketahanan hidup kanker serviks maka dilakukan perbandingan ukuran AIC model sebagai berikut

Tabel 4.16 Perbandingan Akurasi Model *Cox Extended*

Model <i>Cox Extended</i>	Nilai AIC
Fungsi Waktu	372,434
Fungsi <i>Heaviside</i>	376,670

Berdasarkan Tabel 4.16 nilai AIC untuk model *Cox extended* dengan fungsi waktu lebih kecil dari pada model *Cox extended* dengan fungsi *heaviside*. Sehingga model terbaik yang dapat digunakan untuk memodelkan probabilitas ketahanan hidup

penderita kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya adalah model *Cox extended* dengan fungsi waktu.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis pada data kasus kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya didapatkan beberapa kesimpulan sebagai berikut

1. Kurva *survival* penderita kanker serviks berdasarkan enam faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup kanker serviks menunjukkan bahwa probabilitas penderita kanker serviks di RSUD dr. Soetomo untuk dapat bertahan selama satu tahun masih tinggi yaitu di atas 75%. Selama lima bulan pertama, penderita kanker serviks memiliki kondisi yang cukup stabil, namun setelah itu penderita kanker serviks cenderung mengalami penurunan kondisi. Selain itu hanya kurva *survival* untuk grup penderita kanker serviks berdasarkan usia yang tidak memiliki perbedaan.
2. Asumsi *proportional hazard* tidak terpenuhi pada variabel stadium (4) sehingga metode yang digunakan untuk memodelkan ketahanan hidup penderita kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya adalah metode regresi *Cox extended*. Berdasarkan nilai AIC model *Cox extended* dengan fungsi waktu merupakan model terbaik yang digunakan untuk memodelkan ketahanan hidup kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya. Variabel yang signifikan mempengaruhi model adalah stadium 4, jenis pengobatan berupa kemoterapi sekaligus transfusi PRC dan status komplikasi penderita kanker serviks. penderita kanker serviks yang mendapatkan jenis pengobatan berupa kemoterapi dan transfusi PRC memiliki probabilitas meninggal karena kanker serviks 2 kali lebih besar dibandingkan penderita kanker serviks yang menerima jenis pengobatan berupa kemoterapi saja. Sementara itu penderita kanker serviks yang mengalami komplikasi memiliki probabilitas meninggal karena kanker serviks 14

kali lebih besar dibandingkan penderita kanker serviks yang tidak mengalami komplikasi. Penderita kanker serviks stadium 4 memiliki probabilitas untuk meninggal karena kanker serviks yang berbeda-beda bergantung kepada waktu.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil analisis serta kesimpulan yang didapatkan, terdapat beberapa hal yang disarankan untuk penelitian selanjutnya

1. Pada penelitian selanjutnya, sebaiknya waktu penelitian diperpanjang sebab kanker serviks lebih efektif jika diukur selama lima tahun selama diagnosis, selain itu agar seluruh kelas / kelompok pada data terwakili.
2. Melakukan diskusi secara lebih intens kepada pihak medis terkait kanker serviks untuk meminimalisir terjadinya kesalahan interpretasi terhadap data kasus kanker serviks

LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Waktu *Survival* Penderita Kanker Serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya beserta enam faktor yang diduga memengaruhinya

ID	T	d	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆
1	3	0	59	3	1	0	0	0
2	2	1	48	4	2	0	1	0
3	157	0	43	3	1	0	0	0
4	4	0	55	2	1	0	0	0
5	44	0	56	3	2	0	0	1
6	6	1	34	4	2	0	1	1
7	45	0	71	3	1	0	0	0
8	78	0	49	2	1	0	0	0
9	4	0	52	3	1	0	0	0
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
817	104	0	36	2	4	1	1	0

Keterangan Data :

T : Waktu *Survival*

d : Status Sensor (0 = tersensor dan 1 = meninggal)

X₁ : Usia

X₂ : Stadium Kanker Serviks (0 = Stadium 0, 1 = Stadium 1, 2 = Stadium 2, 3 = Stadium 3, 4 = Stadium 4)

X₃ : Jenis Pengobatan (1 = Kemoterapi, 2 = Transfusi PRC, 3 = Operasi, 4 = Kemoterapi sekaligus Transfusi PRC).

X₄ : Penyakit Penyerta (0 = Penyakit Utama, 1 = Penyakit Penyerta).

X₅ : Komplikasi (0 = Tidak ada, 1 = ada)

X₆ : Status Anemia (0 = Tidak Anemia, 1 = Anemia).

Lampiran 2. *Syntax SAS yang Digunakan untuk Membuat Kurva Kaplan Meier dan Uji Log Rank.*

1. Membuat Kurva *Kaplan Meier* dan Uji *Log Rank* Seluruh Faktor.

```
proc lifetest data=WORK.TA method=KM plots=(s);  
time T*d(0);  
run;
```

2. Membuat Kurva *Kaplan Meier* dan Uji *Log Rank* Koding Variabel Usia.

```
proc lifetest data=WORK.TA method=KM plots=(s,lls);  
time T*d(0);  
strata Kusia;  
run;
```

3. Membuat Kurva *Kaplan Meier* dan Uji *Log Rank* Variabel Stadium.

```
proc lifetest data=WORK.TA method=KM plots=(s,lls);  
time T*d(0);  
strata Stadium;  
run;
```

4. Membuat Kurva *Kaplan Meier* dan Uji *Log Rank* Variabel Jenis Pengobatan.

```
proc lifetest data=WORK.TA method=KM plots=(s,lls);  
time T*d(0);  
strata JenisPengobatan;  
run;
```

5. Membuat Kurva Kaplan *Meier* dan Uji *Log Rank* Variabel Penyakit Penyerta.

```
proc lifetest data=WORK.TA method=KM  
plots=(s,lls);  
time T*d(0);  
strata PenyakitPenyerta;  
run;
```

6. Membuat Kurva Kaplan *Meier* dan Uji *Log Rank* Variabel Komplikasi

```
proc lifetest data=WORK.TA method=KM  
plots=(s,lls);  
time T*d(0);  
strata Komplikasi;  
run;
```

7. Membuat Kurva Kaplan *Meier* dan Uji *Log Rank* Variabel Status Anemia.

```
proc lifetest data=WORK.TA method=KM  
plots=(s,lls);  
time T*d(0);  
strata StatusAnemia;  
run;
```


Lampiran 3. Syntax SAS Pengujian Asumsi *Proportional Hazard* Secara Grafik

1. Faktor Usia

```
proc lifetest data=work.TA method=KM
outsurv=semangat;
time T*d(0);
strata Kusia;
run;
data bismilah;
set semangat;
lls=log(-log(survival));
run;
symbol1 color=red;
symbol2 color=blue;
proc gplot data=bismilah;
plot lls*T=Kusia;
run;
```

2. Faktor Stadium

```
proc lifetest data=work.TA method=KM
outsurv=semangat;
time T*d(0);
strata Stadium; run;
data bismilah;
set semangat;
lls=log(-log(survival));
run;
symbol1 color=black;
symbol2 color=yellow;
symbol3 color=blue;
symbol4 color=red;
symbol5 color=green;
proc gplot data=bismilah;
plot lls*T=Stadium; run;
```

3. Faktor Jenis Pengobatan

```
proc lifetest data=work.TA method=KM
outsurv=semangat;
time T*d(0);
strata JenisPengobatan;
run;
data bismilah;
set semangat;
lls=log(-log(survival));
run;
symbol1 color=black;
symbol2 color=green;
symbol3 color=blue;
symbol4 color=red;
proc gplot data=bismilah;
plot lls*T=JenisPengobatan;
run;
```

4. Faktor Penyakit Penyerta

```
proc lifetest data=work.TA method=KM
outsurv=semangat;
time T*d(0);
strata PenyakitPenyerta;
run;
data bismilah;
set semangat;
lls=log(-log(survival));
run;
symbol1 color=black;
symbol2 color=green;
proc gplot data=bismilah;
plot lls*T=PenyakitPenyerta;
run;
```

5. Faktor Komplikasi

```
proc lifetest data=work.TA method=KM
outsurv=semangat;
time T*d(0);
strata Komplikasi;
run;
data bismilah;
set semangat;
lls=log(-log(survival));
run;
symbol1 color=blue;
symbol2 color=red;
proc gplot data=bismilah;
plot lls*T=Komplikasi;
run;
```

6. Faktor Status Anemia

```
proc lifetest data=work.TA method=KM
outsurv=semangat;
time T*d(0);
strata StatusAnemia;
run;
data bismilah;
set semangat;
lls=log(-log(survival));
run;
symbol1 color=yellow;
symbol2 color=red;
proc gplot data=bismilah;
plot lls*T=StatusAnemia;
run;
```


Lampiran 4. *Syntax SAS Pengujian Asumsi Proportional Hazard Menggunakan Goodness of Fit.*

```
proc tphreg data=work.TA;
class Stadium JenisPengobatan PenyakitPenyerta
Komplikasi StatusAnemia/ref=first;
model T*d(0)=Usia Stadium JenisPengobatan
PenyakitPenyerta Komplikasi StatusAnemia;
output out=resid ressch=RUisia RStadium1 RStadium2
RStadium3 RStadium4 RJenisPengobatan2 RJenisPengobatan3
RJenisPengobatan4 RPenyakitPenyerta RKomplikasi
RStatusAnemia;
run;
proc print data=resid; run;
data events;
set resid;
if d=1;
run;
proc rank data=events out=ranked ties=mean;
var T;
ranks timerank;
run;
proc print data=ranked;run;
proc corr data=ranked nosimple;
var RUisia RStadium1 RStadium2 RStadium3 RStadium4
RJenisPengobatan2 RJenisPengobatan3 RJenisPengobatan4
RPenyakitPenyerta RKomplikasi RStatusAnemia;
with timerank;
run;
```

Lampiran 5. *Syntax* SAS Pengujian Asumsi PH Menggunakan Variabel *Time Dependent*.

1. Berdasarkan Faktor Usia

```
proc tphreg data=work.TA;
class Stadium JenisPengobatan PenyakitPenyerta Komplikasi
StatusAnemia/ref=first;
model T*d(0)=Usia Stadium JenisPengobatan
PenyakitPenyerta Komplikasi StatusAnemia logtusia;
logtusia=Usia*log(T); run;
```

2. Berdasarkan Faktor Stadium

```
proc tphreg data=work.TA;
class Stadium JenisPengobatan PenyakitPenyerta Komplikasi
StatusAnemia/ref=first;
model T*d(0)=Usia Stadium JenisPengobatan PenyakitPenyerta
Komplikasi StatusAnemia logtstadium1;
logtstadium1=Stadium1*log(T);run;
-----
proc tphreg data=work.TA;
class Stadium JenisPengobatan PenyakitPenyerta Komplikasi
StatusAnemia/ref=first;
model T*d(0)=Usia Stadium JenisPengobatan PenyakitPenyerta
Komplikasi StatusAnemia logtstadium2;
logtstadium2=Stadium2*log(T);run;
-----
proc tphreg data=work.TA;
class Stadium JenisPengobatan PenyakitPenyerta Komplikasi
StatusAnemia/ref=first;
model T*d(0)=Usia Stadium JenisPengobatan PenyakitPenyerta
Komplikasi StatusAnemia logtstadium3;
logtstadium3=Stadium3*log(T);run;
-----
proc tphreg data=work.TA;
class Stadium JenisPengobatan PenyakitPenyerta Komplikasi
StatusAnemia/ref=first;
model T*d(0)=Usia Stadium JenisPengobatan PenyakitPenyerta
Komplikasi StatusAnemia logtstadium4;
logtstadium4=Stadium4*log(T); run;
```

3. Berdasarkan Faktor Jenis Pengobatan

```
proc tphreg data=work.TA;
class Stadium JenisPengobatan PenyakitPenyerta Komplikasi
StatusAnemia/ref=first;
model T*d(0)=Usia Stadium JenisPengobatan
PenyakitPenyerta Komplikasi StatusAnemia logtobat2;
logtobat2=JenisPengobatan2*log(T);
run;

-----

proc tphreg data=work.TA;
class Stadium JenisPengobatan PenyakitPenyerta Komplikasi
StatusAnemia/ref=first;
model T*d(0)=Usia Stadium JenisPengobatan
PenyakitPenyerta Komplikasi StatusAnemia logtobat3;
logtobat3=JenisPengobatan3*log(T);
run;

-----

proc tphreg data=work.TA;
class Stadium JenisPengobatan PenyakitPenyerta Komplikasi
StatusAnemia/ref=first;
model T*d(0)=Usia Stadium JenisPengobatan
PenyakitPenyerta Komplikasi StatusAnemia logtobat4;
logtobat4=JenisPengobatan4*log(T);
run;
```

4. Berdasarkan Faktor Penyakit Penyerta

```
proc tphreg data=work.TA;
class Stadium JenisPengobatan PenyakitPenyerta Komplikasi
StatusAnemia/ref=first;
model T*d(0)=Usia Stadium JenisPengobatan
PenyakitPenyerta Komplikasi StatusAnemia logtpenyakit;
logtpenyakit=PenyakitPenyerta*log(T);
run;
```

5. Berdasarkan Faktor Komplikasi

```
proc tphreg data=work.TA;  
class Stadium JenisPengobatan PenyakitPenyerta Komplikasi  
StatusAnemia/ref=first;  
model T*d(0)=Usia Stadium JenisPengobatan  
PenyakitPenyerta Komplikasi StatusAnemia logtkomplikasi;  
logtkomplikasi=Komplikasi*log(T);  
run;
```

6. Berdasarkan Faktor Status Anemia

```
proc tphreg data=work.TA;  
class Stadium JenisPengobatan PenyakitPenyerta  
Komplikasi StatusAnemia/ref=first;  
model T*d(0)=Usia Stadium JenisPengobatan  
PenyakitPenyerta Komplikasi StatusAnemia  
logtstatus;  
logtstatus=StatusAnemia*log(T);  
run;
```


Lampiran 6. *Syntax SAS Regresi Cox Extended*

1. Menggunakan Fungsi Waktu

```
proc tphreg data=work.TA;  
class Stadium JenisPengobatan PenyakitPenyerta  
Komplikasi StatusAnemia/ref=first;  
model T*d(0)=Usia Stadium JenisPengobatan  
PenyakitPenyerta Komplikasi StatusAnemia  
logtstadium4;  
logtstadium4=Stadium4*log(T);  
run;
```

2. Menggunakan Fungsi *Heaviside*

```
proc tphreg data=work.TA;  
class Stadium JenisPengobatan PenyakitPenyerta  
Komplikasi StatusAnemia/ref=first;  
model T*d(0)=Usia JenisPengobatan PenyakitPenyerta  
Komplikasi StatusAnemia HV1 HV2;  
if T<42 then HV1=Stadium4;else HV1=0;  
if T>=42 then HV2=Stadium4;else HV2=0;  
run;
```

Lampiran 7. Output SAS Uji Log Rank

1. Output Uji Log Rank Faktor Usia

The LIFETEST Procedure			
Testing Homogeneity of Survival Curves for T over Strata			
Rank Statistics			
Kusia	Log-Rank	Wilcoxon	
1	1.3590	811.00	
2	-1.3590	-811.00	
Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics			
Kusia	1	2	
1	8.59714	-8.59714	
2	-8.59714	8.59714	
Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics			
Kusia	1	2	
1	2709621	-2709621	
2	-2709621	2709621	
Test of Equality over Strata			
Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	0.2148	1	0.6430
Wilcoxon	0.2427	1	0.6222
-2Log(LR)	0.3708	1	0.5426

2. Output Uji *Log Rank* Faktor Stadium

The LIFETEST Procedure					
Testing Homogeneity of Survival Curves for T over Strata					
Rank Statistics					
	Stadium	Log-Rank	Wilcoxon		
	0	0.535	379.0		
	1	-0.852	-536.0		
	2	-9.420	-4969.0		
	3	-5.387	-4722.0		
	4	15.124	9848.0		
Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics					
Stadium	0	1	2	3	4
0	0.45653	-0.01196	-0.13316	-0.30025	-0.01117
1	-0.01196	0.82636	-0.23894	-0.55524	-0.02022
2	-0.13316	-0.23894	8.13187	-7.51008	-0.24969
3	-0.30025	-0.55524	-7.51008	8.93904	-0.57347
4	-0.01117	-0.02022	-0.24969	-0.57347	0.85455
Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics					
Stadium	0	1	2	3	4
0	181405	-5784	-51892	-118892	-4837
1	-5784	342220	-99214	-228239	-8982
2	-51892	-99214	2548597	-2311091	-86400
3	-118892	-228239	-2311091	2857807	-199585
4	-4837	-8982	-86400	-199585	299804
Test of Equality over Strata					
	Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square	
	Log-Rank	272.1655	4	<.0001	
	Wilcoxon	326.9115	4	<.0001	
	-2Log(LR)*	80.0769	4	<.0001	
WARNING: -2Log(LR) test is questionable since some strata have no events.					

3. Output Uji *Log Rank* Faktor Jenis Pengobatan

The LIFETEST Procedure				
Testing Homogeneity of Survival Curves for T over Strata				
Rank Statistics				
Jenis Pengobatan		Log-Rank	Wilcoxon	
1		-12.245	-6276.0	
2		7.305	4421.0	
3		1.559	872.0	
4		3.381	983.0	
Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics				
JenisPengobatan	1	2	3	4
1	9.77291	-6.08315	-1.80861	-1.88115
2	-6.08315	8.17656	-1.01144	-1.08197
3	-1.80861	-1.01144	3.13142	-0.31138
4	-1.88115	-1.08197	-0.31138	3.27449
Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics				
JenisPengobatan	1	2	3	4
1	3123962	-1944895	-603661	-575406
2	-1944895	2599941	-337267	-317779
3	-603661	-337267	1040164	-99235
4	-575406	-317779	-99235	992421
Test of Equality over Strata				
Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square	
Log-Rank	15.7877	3	0.0013	
Wilcoxon	12.8090	3	0.0051	
-2Log(LR)	13.8625	3	0.0031	

4. Output Uji *Log Rank* Faktor Penyakit Penyerta

The LIFETEST Procedure
Testing Homogeneity of Survival Curves for T over Strata

Rank Statistics

Penyakit Penyerta	Log-Rank	Wilcoxon
0	-4.6078	-2622.0
1	4.6078	2622.0

Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics

PenyakitPenyerta	0	1
0	4.65272	-4.65272
1	-4.65272	4.65272

Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics

PenyakitPenyerta	0	1
0	1488754	-1488754
1	-1488754	1488754

Test of Equality over Strata

Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	4.5633	1	0.0327
Wilcoxon	4.6179	1	0.0316
-2Log(LR)	3.9319	1	0.0474

5. Output Uji *Log Rank* Faktor Komplikasi

The LIFETEST Procedure			
Testing Homogeneity of Survival Curves for T over Strata			
Rank Statistics			
Komplikasi	Log-Rank	Wilcoxon	
0	-24.821	-12954	
1	24.821	12954	
Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics			
Komplikasi	0	1	
0	7.94679	-7.94679	
1	-7.94679	7.94679	
Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics			
Komplikasi	0	1	
0	2517136	-2517136	
1	-2517136	2517136	
Test of Equality over Strata			
Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	77.5287	1	<.0001
Wilcoxon	66.6655	1	<.0001
-2Log(LR)	67.9102	1	<.0001

6. Faktor Status Anemia

The LIFETEST Procedure
Testing Homogeneity of Survival Curves for T over Strata

Rank Statistics

Status Anemia	Log-Rank	Wilcoxon
0	-9.5266	-4885.0
1	9.5266	4885.0

Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics

StatusAnemia	0	1
0	9.31485	-9.31485
1	-9.31485	9.31485

Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics

StatusAnemia	0	1
0	2958452	-2958452
1	-2958452	2958452

Test of Equality over Strata

Test	Chi-Square	Pr >	DF	Chi-Square
Log-Rank	9.7431		1	0.0018
Wilcoxon	8.0661		1	0.0045
-2Log(LR)	7.2250		1	0.0072

Lampiran 8. Output Pengujian Asumsi *Proportional Hazard* Menggunakan Metode *Goodness Of Fit*

The CORR Procedure						
1 With Variables:	timerank					
11 Variables:	RUsia	RStadium1	RStadium2	RStadium3	RStadium4	RJenisPengobatan
						RJenisPengobatan3
						RJenisPengobatan4
						RPenyakitPenyerta
						RKomplikasi
						RStatusAnemia
Pearson Correlation Coefficients, N = 40						
Prob > r under H0: Rho=0						
	RUsia	RStadium1	RStadium2	RStadium3	RStadium4	RJenisPengobatan2
timerank	0.01204	0.86698	0.11932	0.26780	-0.32232	-0.13397
Rank	0.9412	<.0001	0.4633	0.0948	0.0425	0.4098
Pearson Correlation Coefficients, N = 40						
Prob > r under H0: Rho=0						
	RJenisPengobatan3	RJenisPengobatan4	RPenyakitPenyerta	RKomplikasi	RStatusAnemia	
timerank	0.14823	0.15673	-0.16515	0.08978	0.01162	
Rank	0.3613	0.3342	0.3085	0.5817	0.9433	

Lampiran 9. Output Pengujian Asumsi *Proportional Hazard* Menggunakan Variabel *Time Dependent*.

1. Faktor Usia

Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Parameter	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio
Usia	1	0.01132	0.04200	0.0727	0.7875	1.011
Stadium1	1	-13.74876	940.12976	0.0002	0.9883	0.000
Stadium2	1	-2.27727	1.24288	3.3572	0.0669	0.103
Stadium3	1	-1.18119	1.04150	1.2862	0.2567	0.307
Stadium4	1	1.66018	1.05633	2.4701	0.1160	5.260
JenisPengobatan2	1	1.11760	0.66676	2.8095	0.0937	3.058
JenisPengobatan3	1	1.38333	0.63291	4.7772	0.0288	3.988
JenisPengobatan4	1	1.89992	0.73750	6.6365	0.0100	6.685
PenyakitPenyerta1	1	0.44005	0.40716	1.1681	0.2798	1.553
Komplikasi1	1	2.45799	0.56669	18.8137	<.0001	11.681
StatusAnemia1	1	-0.84331	0.54607	2.3849	0.1225	0.430
logtusia	1	-0.00117	0.01613	0.0053	0.9421	0.999

2. Faktor Stadium (1)

Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Parameter	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio
Usia	1	0.00874	0.02240	0.1522	0.6964	1.009
Stadium1	1	-12.07789	1244	0.0001	0.9923	0.000
Stadium2	1	-2.27751	1.24287	3.3579	0.0669	0.103
Stadium3	1	-1.18053	1.04144	1.2849	0.2570	0.307
Stadium4	1	1.66255	1.05573	2.4800	0.1153	5.273
JenisPengobatan2	1	1.11758	0.66706	2.8069	0.0939	3.057
JenisPengobatan3	1	1.38166	0.63253	4.7713	0.0289	3.981
JenisPengobatan4	1	1.90439	0.73570	6.7006	0.0096	6.715
PenyakitPenyerta1	1	0.43925	0.40699	1.1648	0.2805	1.552
Komplikasi1	1	2.45643	0.56639	18.8097	<.0001	11.663
StatusAnemia1	1	-0.84446	0.54626	2.3898	0.1221	0.430
logtstadium1	1	-0.94947	957.50079	0.0000	0.9992	0.387

3. Faktor Stadium (2)

Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Parameter	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio
Usia	1	0.00855	0.02239	0.1459	0.7025	1.009
Stadium1	1	-13.77832	955.44435	0.0002	0.9885	0.000
Stadium2	1	-2.78104	2.04630	1.8470	0.1741	0.062
Stadium3	1	-1.16894	1.04177	1.2591	0.2618	0.311
Stadium4	1	1.66783	1.05567	2.4960	0.1141	5.301
JenisPengobatan2	1	1.11708	0.66518	2.8203	0.0931	3.056
JenisPengobatan3	1	1.37593	0.63192	4.7409	0.0295	3.959
JenisPengobatan4	1	1.90547	0.73358	6.7470	0.0094	6.723
PenyakitPenyerta1	1	0.43885	0.40680	1.1638	0.2807	1.551
Komplikasi1	1	2.45741	0.56660	18.8103	<.0001	11.675
StatusAnemia1	1	-0.84536	0.54533	2.4031	0.1211	0.429
logtstadium2	1	0.18760	0.57533	0.1063	0.7444	1.206

4. Faktor Stadium (3)

Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Parameter	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio
Usia	1	0.00794	0.02236	0.1262	0.7224	1.008
Stadium1	1	-13.98186	1070	0.0002	0.9896	0.000
Stadium2	1	-2.00661	1.24621	2.5927	0.1074	0.134
Stadium3	1	-2.33899	1.29496	3.2625	0.0709	0.096
Stadium4	1	1.79458	1.05587	2.8887	0.0892	6.017
JenisPengobatan2	1	1.06059	0.66836	2.5181	0.1125	2.888
JenisPengobatan3	1	1.29052	0.63458	4.1357	0.0420	3.635
JenisPengobatan4	1	1.85677	0.73482	6.3849	0.0115	6.403
PenyakitPenyerta1	1	0.46415	0.40527	1.3117	0.2521	1.591
Komplikasi1	1	2.41136	0.57137	17.8111	<.0001	11.149
StatusAnemia1	1	-0.81358	0.54957	2.1916	0.1388	0.443
logtstadium3	1	0.57256	0.36461	2.4660	0.1163	1.773

5. Faktor Stadium (4)

Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Parameter	DF	Parame Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio
Usia	1	0.00723	0.02229	0.1052	0.7457	1.007
Stadium1	1	-14.31379	1234	0.0001	0.9907	0.000
Stadium2	1	-2.52524	1.25533	4.0466	0.0443	0.080
Stadium3	1	-1.42057	1.05496	1.8132	0.1781	0.242
Stadium4	1	2.97206	1.28336	5.3631	0.0206	19.532
JenisPengobatan2	1	1.04157	0.66390	2.4613	0.1167	2.834
JenisPengobatan3	1	1.25896	0.63420	3.9407	0.0471	3.522
JenisPengobatan4	1	1.83598	0.72922	6.3389	0.0118	6.271
PenyakitPenyerta1	1	0.46908	0.40478	1.3430	0.2465	1.599
Komplikasi1	1	2.41878	0.57370	17.7753	<.0001	11.232
StatusAnemia1	1	-0.79770	0.54753	2.1225	0.1451	0.450
logtstadium4	1	-0.71551	0.39732	3.2431	0.0717	0.489

6. Faktor Jenis Pengobatan (2)

Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Parameter	DF	Paramete Estimate	Standar Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio
Usia	1	0.00893	0.02239	0.1591	0.6900	1.009
Stadium1	1	-13.75238	938.10378	0.0002	0.9883	0.000
Stadium2	1	-2.29475	1.24388	3.4034	0.0651	0.101
Stadium3	1	-1.19879	1.04208	1.3234	0.2500	0.302
Stadium4	1	1.62801	1.05475	2.3824	0.1227	5.094
JenisPengobatan1	1	1.65025	0.89713	3.3837	0.0658	5.208
JenisPengobatan3	1	1.44607	0.63984	5.1078	0.0238	4.246
JenisPengobatan4	1	1.84098	0.73243	6.3179	0.0120	6.303
PenyakitPenyerta1	1	0.46738	0.40923	1.3044	0.2534	1.596
Komplikasi1	1	2.46610	0.56782	18.8624	<.0001	11.776
StatusAnemia1	1	-0.79654	0.54098	2.1679	0.1409	0.451
logtobat2	1	-0.23479	0.26357	0.7935	0.3730	0.791

7. Faktor Jenis Pengobatan (3)

Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Parameter	DF	Parame Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio
Usia	1	0.00728	0.02242	0.1056	0.7452	1.007
Stadium1	1	-13.62783	918.82887	0.0002	0.9882	0.000
Stadium2	1	-2.31769	1.24794	3.4492	0.0633	0.099
Stadium3	1	-1.18969	1.04217	1.3031	0.2536	0.304
Stadium4	1	1.68751	1.05513	2.5579	0.1097	5.406
JenisPengobatan2	1	1.12849	0.66598	2.8713	0.0902	3.091
JenisPengobatan3	1	0.39228	1.18410	0.1098	0.7404	1.480
JenisPengobatan4	1	1.93346	0.73644	6.8928	0.0087	6.913
PenyakitPenyerta1	1	0.44350	0.40925	1.1744	0.2785	1.558
Komplikasi1	1	2.51814	0.57688	19.0539	<.0001	12.406
StatusAnemia1	1	-0.86494	0.54512	2.5176	0.1126	0.421
logtobat3	1	0.48311	0.44435	1.1821	0.2769	1.621

8. Faktor Jenis Pengobatan (4)

Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Parameter	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio
Usia	1	0.00959	0.02260	0.1801	0.6713	1.010
Stadium1	1	-13.72041	880.87621	0.0002	0.9876	0.000
Stadium2	1	-2.30839	1.24541	3.4355	0.0638	0.099
Stadium3	1	-1.23197	1.04419	1.3920	0.2381	0.292
Stadium4	1	1.57373	1.05509	2.2247	0.1358	4.825
JenisPengobatan2	1	1.06398	0.66751	2.5407	0.1109	2.898
JenisPengobatan3	1	1.32054	0.63529	4.3207	0.0377	3.745
JenisPengobatan4	1	0.78684	1.31152	0.3599	0.5485	2.196
PenyakitPenyerta1	1	0.46532	0.40733	1.3050	0.2533	1.593
Komplikasi1	1	2.44260	0.56631	18.6036	<.0001	11.503
StatusAnemia1	1	-0.77112	0.54547	1.9985	0.1575	0.462
logtobat4	1	0.38407	0.35784	1.1520	0.2831	1.468

9. Faktor Penyakit Penyerta (1)

Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Parameter	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio
Usia	1	0.00911	0.02251	0.1637	0.6858	1.009
Stadium1	1	-13.75386	932.38121	0.0002	0.9882	0.000
Stadium2	1	-2.26883	1.24244	3.3347	0.0678	0.103
Stadium3	1	-1.18296	1.04167	1.2897	0.2561	0.306
Stadium4	1	1.68431	1.05391	2.5541	0.1100	5.389
JenisPengobatan2	1	1.13555	0.66500	2.9159	0.0877	3.113
JenisPengobatan3	1	1.40962	0.63159	4.9811	0.0256	4.094
JenisPengobatan4	1	1.90375	0.73230	6.7583	0.0093	6.711
PenyakitPenyerta1	1	1.17507	0.80006	2.1572	0.1419	3.238
Komplikasi1	1	2.47679	0.56407	19.2800	<.0001	11.903
StatusAnemia1	1	-0.82627	0.54530	2.2959	0.1297	0.438
logtpenyakit	1	-0.30605	0.29938	1.0451	0.3066	0.736

10. Faktor Komplikasi (1)

Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Parameter	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio
Usia	1	0.00775	0.02229	0.1209	0.7280	1.008
Stadium1	1	-13.67634	856.01412	0.0003	0.9873	0.000
Stadium2	1	-2.25398	1.24059	3.3010	0.0692	0.105
Stadium3	1	-1.16762	1.04137	1.2571	0.2622	0.311
Stadium4	1	1.70204	1.05898	2.5832	0.1080	5.485
JenisPengobatan2	1	1.10352	0.66132	2.7844	0.0952	3.015
JenisPengobatan3	1	1.39152	0.63083	4.8658	0.0274	4.021
JenisPengobatan4	1	1.89162	0.72830	6.7459	0.0094	6.630
PenyakitPenyerta1	1	0.42379	0.40583	1.0904	0.2964	1.528
Komplikasi1	1	1.53772	1.10606	1.9328	0.1644	4.654
StatusAnemia1	1	-0.83101	0.54412	2.3325	0.1267	0.436
logtkomplikasi	1	0.38687	0.44242	0.7646	0.3819	1.472

11. Faktor Status Anemia (1)

Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Parameter	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio
Usia	1	0.00871	0.02241	0.1511	0.6975	1.009
Stadium1	1	-13.73262	931.56368	0.0002	0.9882	0.000
Stadium2	1	-2.27850	1.24300	3.3601	0.0668	0.102
Stadium3	1	-1.18158	1.04167	1.2867	0.2567	0.307
Stadium4	1	1.66165	1.05586	2.4766	0.1155	5.268
JenisPengobatan2	1	1.11350	0.67167	2.7483	0.0974	3.045
JenisPengobatan3	1	1.37698	0.63890	4.6451	0.0311	3.963
JenisPengobatan4	1	1.90270	0.73661	6.6721	0.0098	6.704
PenyakitPenyerta1	1	0.43771	0.40801	1.1509	0.2834	1.549
Komplikasi1	1	2.45593	0.56634	18.8050	<.0001	11.657
StatusAnemia1	1	-0.87405	0.80156	1.1890	0.2755	0.417
logtstatus	1	0.01347	0.26707	0.0025	0.9598	1.014



Lampiran 10. Output Model Cox Extended Menggunakan Fungsi Waktu (Seluruh Variabel)

Model Fit Statistics						
Criterion	Without Covariates	With Covariates				
-2 LOG L	487.912	354.952				
AIC	487.912	378.952				
SBC	487.912	399.218				
The TPHREG Procedure						
Testing Global Null Hypothesis: BETA=0						
Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq			
Likelihood Ratio	132.9599	12	<.0001			
Score	371.4167	12	<.0001			
Wald	98.2024	12	<.0001			
Type 3 Tests						
Effect	DF	Wald Chi-Square	Pr > ChiSq			
Usia	1	0.1052	0.7457			
Stadium	4	24.8557	<.0001			
JenisPengobatan	3	7.7472	0.0515			
PenyakitPenyerta	1	1.3430	0.2465			
Komplikasi	1	17.7753	<.0001			
StatusAnemia	1	2.1225	0.1451			
logtstadium4	1	3.2431	0.0717			
Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Parameter	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio
Usia	1	0.00723	0.02229	0.1052	0.7457	1.007
Stadium1	1	-14.31379	1234	0.0001	0.9907	0.000
Stadium2	1	-2.52524	1.25533	4.0466	0.0443	0.080
Stadium3	1	-1.42057	1.05496	1.8132	0.1781	0.242
Stadium 4	1	2.97206	1.28336	5.3631	0.0206	19.532
JenisPengobatan2	1	1.04157	0.66390	2.4613	0.1167	2.834
JenisPengobatan3	1	1.25896	0.63420	3.9407	0.0471	3.522
JenisPengobatan4	1	1.83598	0.72922	6.3389	0.0118	6.271
PenyakitPenyerta1	1	0.46908	0.40478	1.3430	0.2465	1.599
Komplikasi1	1	2.41878	0.57370	17.7753	<.0001	11.232
StatusAnemia1	1	-0.79770	0.54753	2.1225	0.1451	0.450
logtstadium4	1	-0.71551	0.39732	3.2431	0.0717	0.489

Lampiran 11. Output Model Cox Extended Menggunakan Fungsi Heaviside (Seluruh Variabel)

Model Fit Statistics						
	Criterion	Without Covariates	With Covariates			
	-2 LOG L	487.912	363.474			
	AIC	487.912	381.474			
	SBC	487.912	396.674			
The TPHREG Procedure						
Testing Global Null Hypothesis: BETA=0						
Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq			
Likelihood Ratio	124.4381	9	<.0001			
Score	333.2918	9	<.0001			
Wald	109.9731	9	<.0001			
Type 3 Tests						
		Wald				
Effect	DF	Chi-Square	Pr > ChiSq			
Usia	1	0.2677	0.6049			
JenisPengobatan	3	7.5604	0.0560			
PenyakitPenyerta	1	1.0551	0.3043			
Komplikasi	1	20.9830	<.0001			
StatusAnemia	1	2.2048	0.1376			
HV1	1	56.4525	<.0001			
HV2	1	5.1521	0.0232			
Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Parameter	Standard					
Parameter	DF	Estimate	Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Ratio
Usia	1	0.01158	0.02238	0.2677	0.6049	1.012
JenisPengobatan2	1	1.04455	0.65013	2.5814	0.1081	2.842
JenisPengobatan3	1	1.28186	0.62468	4.2108	0.0402	3.603
JenisPengobatan4	1	1.76405	0.70948	6.1822	0.0129	5.836
PenyakitPenyerta1	1	0.41855	0.40747	1.0551	0.3043	1.520
Komplikasi1	1	2.61479	0.57082	20.9830	<.0001	13.664
StatusAnemia1	1	-0.80278	0.54064	2.2048	0.1376	0.448
HV1	1	2.95521	0.39332	56.4525	<.0001	19.206
HV2	1	2.71794	1.19743	5.1521	0.0232	15.149

Lampiran 12. Model Cox Extended Hanya Variabel Signifikan

1. Dengan Fungsi Waktu

Model Fit Statistics						
Criterion	Without Covariates	With Covariates				
-2 LOG L	487.912	364.434				
AIC	487.912	372.434				
SBC	487.912	379.189				
Testing Global Null Hypothesis: BETA=0						
Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq			
Likelihood Ratio	123.4780	4	<.0001			
Score	362.4427	4	<.0001			
Wald	98.5552	4	<.0001			
Type 3 Tests						
		Wald				
Effect	DF	Chi-Square	Pr > ChiSq			
Stadium4	1	23.2685	<.0001			
JenisPengobatan4	1	3.0961	0.0785			
Komplikasi	1	23.8272	<.0001			
The TPHREG Procedure						
Type 3 Tests						
		Wald				
Effect	DF	Chi-Square	Pr > ChiSq			
logtstadium4	1	3.4370	0.0638			
Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Parameter	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > Chi	Hazard Ratio
Stadium4	1	4.45958	0.92451	23.2685	<.0001	86.451
JenisPengobatan4	1	0.79852	0.45382	3.0961	0.0785	2.222
Komplikasi1	1	2.65488	0.54389	23.8272	<.0001	14.223
logtstadium4	1	-0.73117	0.39439	3.4370	0.0638	0.481

2. Dengan Fungsi *Heaviside*

Model Fit Statistics						
	Without	With				
Criterion	Covariates	Covariates				
-2 LOG L	487.912	368.670				
AIC	487.912	376.670				
SBC	487.912	383.426				
Testing Global Null Hypothesis: BETA=0						
Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq			
Likelihood Ratio	119.2416	4	<.0001			
Score	325.8654	4	<.0001			
Wald	107.8208	4	<.0001			
Type 3 Tests						
	Wald					
Effect	DF	Chi-Square	Pr > ChiSq			
JenisPengobatan4	1	2.9868	0.0839			
Komplikasi	1	24.5043	<.0001			
HV1	1	58.1994	<.0001			
The TPHREG Procedure						
Type 3 Tests						
	Wald					
Effect	DF	Chi-Square	Pr > ChiSq			
HV2	1	4.8546	0.0276			
Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Parameter	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio
JenisPengobatan4	1	0.78387	0.45357	2.9868	0.0839	2.190
Komplikasi1	1	2.68213	0.54182	24.5043	<.0001	14.616
HV1	1	2.91419	0.38200	58.1994	<.0001	18.434
HV2	1	2.61721	1.18786	4.8546	0.0276	13.697

Lampiran 13. Output Model *Cox Extended* Berbagai Fungsi Waktu

1. Fungsi Waktu *T*

Model Fit Statistics						
	Without		With			
Criterion		Covariates		Covariates		
-2 LOG L		487.912		355.514		
AIC		487.912		379.514		
SBC		487.912		399.781		
The TPHREG Procedure						
Testing Global Null Hypothesis: BETA=0						
Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq			
Likelihood Ratio	132.3975	12	<.0001			
Score	360.7577	12	<.0001			
Wald	104.2735	12	<.0001			
Type 3 Tests						
		Wald				
Effect	DF	Chi-Square	Pr > ChiSq			
Usia	1	0.1149	0.7346			
Stadium	4	41.3291	<.0001			
JenisPengobatan	3	7.8588	0.0490			
PenyakitPenyerta	1	1.3623	0.2431			
Komplikasi	1	17.7686	<.0001			
StatusAnemia	1	2.2625	0.1325			
logtstadium4	1	1.8807	0.1703			
Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Parameter	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio
Usia	1	0.00758	0.02237	0.1149	0.7346	1.008
Stadium1	1	-13.58262	866.41996	0.0002	0.9875	0.000
Stadium2	1	-2.47782	1.25377	3.9057	0.0481	0.084
Stadium3	1	-1.36484	1.05252	1.6815	0.1947	0.255
Stadium4	1	2.14431	1.09496	3.8351	0.0502	8.536
JenisPengobatan2	1	1.06097	0.66481	2.5469	0.1105	2.889
JenisPengobatan3	1	1.26434	0.63431	3.9730	0.0462	3.541
JenisPengobatan4	1	1.85645	0.72903	6.4845	0.0109	6.401
PenyakitPenyerta1	1	0.47137	0.40385	1.3623	0.2431	1.602
Komplikasi1	1	2.41812	0.57365	17.7686	<.0001	11.225
StatusAnemia1	1	-0.82517	0.54859	2.2625	0.1325	0.438
logtstadium4	1	-0.05028	0.03666	1.8807	0.1703	0.951

2. Fungsi Waktu $1/T$

Model Fit Statistics						
	Without	With				
Criterion	Covariates	Covariates				
-2 LOG L	487.912	357.584				
AIC	487.912	381.584				
SBC	487.912	401.851				
The TPHREG Procedure						
Testing Global Null Hypothesis: BETA=0						
Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq			
Likelihood Ratio	130.3273	12	<.0001			
Score	339.2466	12	<.0001			
Wald	100.8904	12	<.0001			
Type 3 Tests						
	Wald					
Effect	DF	Chi-Square	Pr > ChiSq			
Usia	1	0.1229	0.7259			
Stadium	4	28.7790	<.0001			
JenisPengobatan	3	8.0837	0.0443			
PenyakitPenyerta	1	1.2278	0.2678			
Komplikasi	1	18.3675	<.0001			
StatusAnemia	1	2.1571	0.1419			
logtstadium4	1	1.1406	0.2855			
Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Parameter	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio
Usia	1	0.00782	0.02231	0.1229	0.7259	1.008
Stadium1	1	-13.39118	777.16354	0.0003	0.9863	0.000
Stadium2	1	-2.38124	1.24803	3.6404	0.0564	0.092
Stadium3	1	-1.28518	1.04756	1.5051	0.2199	0.277
Stadium4	1	1.19844	1.13274	1.1194	0.2901	3.315
JenisPengobatan2	1	1.06988	0.66489	2.5892	0.1076	2.915
JenisPengobatan3	1	1.33872	0.63337	4.4675	0.0345	3.814
JenisPengobatan4	1	1.86040	0.73305	6.4410	0.0112	6.426
PenyakitPenyerta1	1	0.45040	0.40647	1.2278	0.2678	1.569
Komplikasi1	1	2.43917	0.56914	18.3675	<.0001	11.464
StatusAnemia1	1	-0.80174	0.54589	2.1571	0.1419	0.449
logtstadium4	1	1.91274	1.79097	1.1406	0.2855	6.772

3. Fungsi Waktu \sqrt{T}

Model Fit Statistics						
	Without	With				
Criterion	Covariates	Covariates				
-2 LOG L	487.912	354.814				
AIC	487.912	378.814				
SBC	487.912	399.081				
The TPHREG Procedure						
Testing Global Null Hypothesis: BETA=0						
Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq			
Likelihood Ratio	133.0973	12	<.0001			
Score	370.5881	12	<.0001			
Wald	101.2518	12	<.0001			
Type 3 Tests						
Effect	DF	Chi-Square	Wald			
			Pr > ChiSq			
Usia	1	0.1088	0.7415			
Stadium	4	25.4585	<.0001			
JenisPengobatan	3	7.7495	0.0515			
PenyakitPenyerta	1	1.3676	0.2422			
Komplikasi	1	17.7255	<.0001			
StatusAnemia	1	2.1924	0.1387			
logtstadium4	1	2.8980	0.0887			
Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Parameter	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio
Usia	1	0.00736	0.02233	0.1088	0.7415	1.007
Stadium1	1	-14.17928	1162	0.0001	0.9903	0.000
Stadium2	1	-2.52487	1.25577	4.0426	0.0444	0.080
Stadium3	1	-1.41515	1.05505	1.7991	0.1798	0.243
Stadium4	1	2.91276	1.26667	5.2878	0.0215	18.408
JenisPengobatan2	1	1.04715	0.66428	2.4849	0.1149	2.850
JenisPengobatan3	1	1.24808	0.63432	3.8714	0.0491	3.484
JenisPengobatan4	1	1.84284	0.72868	6.3960	0.0114	6.314
PenyakitPenyerta1	1	0.47259	0.40412	1.3676	0.2422	1.604
Komplikasi1	1	2.41768	0.57425	17.7255	<.0001	11.220
StatusAnemia1	1	-0.81192	0.54835	2.1924	0.1387	0.444
logtstadium4	1	-0.45245	0.26578	2.8980	0.0887	0.636



(Halaman ini sengaja dikosongkan)

DAFTAR PUSTAKA

- Aini, I. N. (2011). Extend Cox Model Untuk Time Independent Covariate yang Tidak Memenuhi Asumsi Proportional Hazard Pada Model Cox Proportional Hazard. *Skripsi Universitas Indonesia*.
- American Cancer Society. (2014). *Cancer Facts in Medical Research*. Atlanta: American Cancer Society.
- Collet, D. (2003). *Modelling Survival Data in Medical Research Second Edition*. London: Chapman & Hall/CRC.
- Datta, M. (2010). *Rujukan Cepat Obstetri & Ginekologi*. Jakarta: EGC.
- Departemen Kesehatan RI. (2013). Buku Saku Pencegahan Kanker Leher Rahim dan Kanker Payudara. *Buku Saku Departemen Kesehatan RI*.
- Dewiyanti, L. P., Suciptawati, N. L., & Sumarjaya, I. W. (2014). Perluasan Regresi Cox dengan Penambahan Peubah Terikat Waktu. *E-Journal Matematika Vol. 3 (3)*, 86-91.
- Dwipoyono, B. (2007). Kanker Serviks dan Vaksin HPV. *Indonesia Journal of Cancer 3*, 87-91.
- Dwipoyono, B. (2009). Kebijakan Pengendalian Penyakit Kanker (Serviks) di Indonesia. *Journal of Cancer Vol III No 3*, 109-116.
- Gayatri, D. (2002). Hubungan Stadium Dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun Pasien Kanker Serviks di RSUPN Cipto Mangunkusumo dan RSK Dharmais. *Tesis UI*.
- Hidayat, R. (2014). Analisis Survival dalam Memodelkan Selang Kelahiran Anaka Pertama di Indonesia. *Tesis IPB*.
- Inayati, K. D. (2015). Analisis Survival pada Pasien Kanker Serviks di RSUD Dr. Soetomo Surabaya Menggunakan Model Cox Stratifikasi. *Tugas Akhir ITS*.
- International Agency for Research On Cancer. (2005). *IARC Handbooks of Cancer Prevention Vol 10 : Cervix Cancer Screening*. Francis: IARC press.

- Kleinbaum, D. G., & Klein, M. (2012). *Survival Analysis A Self-Learning Text Third Edition*. Newyork: Springer.
- Lee, C. T. (1997). *Applied Survival Analysis*. New York : John Wiley and Sons Inc.
- Marjikoen, P. (2007). *Tumor Ganas Alat Genital*. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo.
- Nurwijaya, H., Andrijono, & Suheimi, H. (2010). *Cegah dan Deteksi Kanker Serviks*. Jakarta : Elex Media.
- Rasjidi, I. (2012). *Kanker Serviks dan Penanganannya*. Yogyakarta: Nuha Medika.
- Sari, L. (2008). Pemeriksaan Pap's Smear dengan Metode Thinprep. *Indonesian Journal of Cancer* , 78-81.
- Scottish Intercollegiate Guidlines Network. (2008). *Management of Cervical Cancer A Natinal Clinic Guidline*. Skotlandia: SIGN.
- Sirait, A. M., Iwan, A., & Farid, A. (1997). Ketahanan Hidup Penderita Kanker Serviks di Rumah Sakit Cipto Mangun Kusumo Jakarta. *Majalah Obstet Ginekologi* 21 (3) , 183-190.
- Suwiyoga. (2010). Beberapa Masalah Pap Smear Sebagai Alat Diagnosis Dini Kanker Serviks di Indonesia. *Journal Universitas Udayana* .
- WHO. (2013). Comprehensive Cervical Cancer Prevention and Control : a Healthier Future for Girls and Women. *WHO Guidance Note* , 1-12.
- Wijayanti, R. (2014). Perbandingan Analisis Regresi Cox dan Analisis Survival Bayesian pada Ketahanan Hidup Kanker Serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya. *Tesis ITS* .

BIODATA PENULIS



Penulis dengan nama lengkap Arina Nur Afifah, lahir di Tulungagung 25 Agustus 1994. Anak Pertama dari Saiun dan Sri Budi Utami serta kakak dari Laylatul Fitri dan Irfiqna Tri Diana. Selama hidupnya, penulis mulai menempuh pendidikan di TK Perwanida pada tahun 1998-2000, SDN Sumberdadi I pada tahun 2000-2006, SMPN 1 Sumbergempol tahun 2006-2009, SMAN 1 Ngunut tahun 2009-2012. Setelah lulus SMA, penulis melanjutkan study S1 di jurusan Statistika ITS pada tahun 2012.

Selama kuliah, penulis aktif di berbagai organisasi. Pada tahun pertama, penulis aktif sebagai volunteer di Somas BEM ITS dan ITS mengajar. Pada tahun kedua perkuliahannya, penulis bergabung menjadi Staff Departemen Sosial Masyarakat HIMASTA-ITS 13/14. Di tahun ketiganya, penulis diamanahi sebagai Ketua departemen SOSMAS HIMASTA-ITS 14/15. Selain itu penulis juga aktif di berbagai kepanitiaan, diantaranya GK-PKM ITS expo, sie acara PRS 2014. Penulis juga sempat aktif di Forum Mahasiswa Tulungagung Surabaya (FORMASTA). Hobi menulis yang dimiliki penulis membuatnya menjadi penulis artikel tetap di sentra edukasi dan beberapa kali sempat dipublish di Koran lokal. Untuk informasi maupun saran dari Tugas Akhir ini, pembaca dapat menghubungi penulis di arinaafifah113@gmail.com atau facebook penulis yaitu Arina Nur Afifah. Penulis juga dapat dihubungi di 08972846185.

